Einige Immunopathien und Lunge: Übersicht und Beispiele aus dem Krankengut des Zentralkrankenhauses Gauting

Karlheinz von Jan

1981

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546806_0011

Aus dem Zentralkrankenhaus Gauting
der
Landesversicherungsanstalt Oberbayern
Direktor: Prof.Dr.med. H.Blaha

Einige Immunopathien und Lunge:Übersicht und Beispiele aus dem Krankengut des Zentralkrankenhauses Gauting

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der gesamten Medizin
an der
Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Karlheinz von Jan
aus Fürstenfeldbruck

1979

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

1.Berichterstatter: Prof.Dr.med. Herbert Blaha

2.Berichterstatter: Prof.Dr.med. Nepomuk Zöllner

Dekan: Prof.Dr.med. Wolfgang Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 29.1.1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Meinen Eltern,
Ina und Mia

INHALTSVERZEICHNIS

1.0.0. Einleitung

2.0.0. Immunologie und Lunge
2.1.0. Antigen-Antikörper-Reaktionen nach Commbs und Gell
2.2.0. Abwehrmechanismen des Respirationstrakts
2.2.1. Mechanische Abwehrmechnismen
2.2.2. Bronchialsekret
2.2.3. Phagozytose
2.2.4. Immunologische Abwehrmechnismen

3.0,0, Exogen allergische Alveolitiden
3.1.0. Einführung
3.2.0. Systematik
3.2.1. Ätiologie
3.2.2. Pathogenese
3.2.3. Fragen zur Pathogenese
3.2.4. Histologie
3.2.5. Klinik
3.2.6. Befunde
3.2.7. Therapie
3.3.0. Farmerlunge
3.4.0. Vogelhalterlunge
3.5.0. Schlußbetrachtung
3.6.0. Fallsammlung von 1973 bis 1976
3.7.0. Einzelne Fallbeschreibungen

4.0.0. Medikamentös bedingte "Fibrosierende Alveolitiden"
4.1.0. Einführung
4.2.0. Systematik
4.2.1. Ätiologie
4.2.2. Pathogenese
4.2.3. Klinik
4.2.4. Therapie und Prognose
4.3.0. Fremdkasuistik
4.4.0. Eigene Fallbeschreibung

5.0.0. Kollagenosen und Vaskulitiden
5.1.0. Einleitung und Überblick
5.2.0. Sklerodermie und Lunge
5.2.1. Ätiologie und Pathogenese
5.2.2. Organbefall
5.2.3. Histologie
5.2.4. Klinik und Befunde
5.2.5. Vorkommen
5.2.6. Therapie und Prognose
5.2.7. Eigene Fallbeschreibung
5.2.8. Mixed Connective Tissue Disease (MCTD)

5.3.0. Lupus erythematodes disseminatus und Lunge
5.3.1. Ätiologie und Pathogenese
5.3.2. Organbefall und Histologie
5.3.3. Klinik und Befunde
5.3.4. Therapie und Prognose
5.3.5. Eigene Fallbeschreibung

5.4.0. Rheumatoide Arthritis und Lunge
5.4.1. Ätiologie und Pathogenese
5.4.2. Organbefall und Histologie
5.4.3. Befunde
5.4.4. Vorkommen
5.4.5. Therapie
5.4.6. Verlauf und Prognose
5.4.7. Caplan-Syndrom
5.4.8. Eigene Fallbeschreibung

5.5.0. Polymyositis, Dermatomyositis und Lunge
5.5.1. Ätiologie und Pathogenese
5.5.2. Organbefall und Histologie
5.5.3. Klinik und Befunde
5.5.4. Vorkommen
5.5.5. Therapie und Prognose

5.6.0. Sjögren-Syndrom und Lunge
5.6.1. Ätiologie und Pathogenese
5.6.2. Organbefall und Histologie

5.6.3. Klinik und Befunde
5.6.4. Vorkommen
5.6.5. Therapie und Prognose
5.6.6. Eigene Fallbeschreibung

5.7.0. Periarteriitis nodosa und Lunge
5.7.1. Ätiologie und Pathogenese
5.7.2. Organbefall und Histologie
5.7.3. Klinik und Befunde
5.7.4. Therapie und Prognose
5.7.5. Eigene Fallbeschreibung

5.8.0. Hypersensitivitätsangiitis

5.9.0. Andere Vaskulitiden

5.10.0. Wegenersche Granulomatose
5.10.1. Ätiologie und Pathogenese
5.10.2. Organbefall und Histologie
5.10.3. Klinik und Befunde
5.10.4. Vorkommen, Therapie, Verlauf und Prognose
5.10.5. Eigene Fallbeschreibung

5.11.0. Allergische Granulomatose

5.12.0. Lymphomatoide Granulomatose

5.13.0. Hinweise auf eine Kollagenose

6.0.0. Goodpasture Syndrom
6.1.0. Einführung
6.2.0. Systematik
6.2.1. Ätiologie
6.2.2. Pathogenese
6.2.3. Histologie
6.2.4. Klinik
6.2.5. Röntgenbefunde
6.2.6. Differentialdiagnose
6.2.7. Therapie
6.2.8. Verlauf und Prognose
6.2.9. Fremdkasuistik

7.0.0. Idiopathische Lungenhämosiderose
7.1.0. Einführung
7.2.0. Systematik
7.2.1. Ätiologie und Pathogenese
7.2.2. Klinik und Befunde
7.2.3. Histologie
7.2.4. Therapie
7.2.5. Verlauf und Prognose
7.2.6. Eigene Fallbeschreibung

8.0.0. Fibrosierende Lungenerkrankungen unklarer Ätiologie
8.1.0. Einführung
8.1.1. "Autoimmunkrankheit"
8.1.2. Induktion und Mutation
8.1.3. Autoimmunmechanismen in der Lunge
8.1.4. Gesch ichtlicher Rückblick
8.1.5. "Sammeltopf"' Idiopathische Lungenfibrose
8.2.0. Gegenüberstellung: Desquamativpneumonie-
Interstitielle Fibrose
8.3.0. Theorien zum verschiedenen Verlauf der
Idiopathisch fibrosierenden Alveolitis (IFA)
8.4.0. Systematik
8.4.1. Ätiologie
8.4.2. Pathogenese
8.4.3. Histologie
8.4.4. Klinik und Befunde
8.4.5. Therapie, Verlauf und Prognose
8.4.6. Fallsammlung von 1973 bis 1976
8.4.7. Eigene Fallbeschreibung

9.0.0. Panmyelopathie und Lungenfibrose
9.1.0. Idiopathische Panmyelopathie
9.2.0. Eigene Fallbeschreibung

10.0.0. Raster mit stichwortartiger Zusammenfassung
der beschriebenen Krankheitsbilder

11.0.0. Schlußbetrachtung

12.0.0. Literaturverzeichnis

Verwendete Abkürzungen

Ag	Antigen
AG	Allergische Granulomatose
Ak	Antikörper
AMF	Antimitochondriale Faktoren
ANF	Antinukleäre Faktoren
Asp fum	Aspergillus fumigatus
CRP	C-reaktives Protein
EAA	Exogen allergische Alveolitis
ECFA	eosinophil-chemotactic factor of anaphylaxis
GPS	Goodpasture-Syndrom
Ig	Immunglobulin
IFA	Idiopathische fibrosierende Alveolitis
ILH	Idiopathische Lungenhämosiderose
LED	Lupus erythematodes disseminatus
Microp.f.	Micropolyspora faeni
MIF	Migrationshemmfaktor
MCTD	Mixed connective tissue disease
PCP	Primär chronische Polyarthritis
PN	Periarteriitis nodosa
PSS	Progressive systemische Sklerose
RA	Rheumatoide Arthritis
RF	Rheumafaktor
SLE	Systemischer Lupus erythematodes
SRS-A	slow reacting substance of anaphylaxis
WG	Wegenersche Granulomatose
ZKH	Zentralkrankenhaus

Thema: "Einige Immunopathien und Lunge: Übersicht und Beispiele aus dem Krankengut des Zentralkrankenhauses Gauting"

Zweck der Arbeit ist es, die sogenannten "Immunopathien der Lunge", die im Zentralkrankenhaus Gauting diagnostiziert wurden, zu heben und eine Übersicht der Literatur zu diesem Thema zu erstellen. Schließlich werden einzelne Fälle näher beschrieben und mit dem konkreten Lehrbuchwissen verglichen.

Es wurden die Krankengeschichten aller Patienten gesichtet, die in dem vierjährigen Zeitraum von 1973 bis 1976 im Zentralkrankenhaus Gauting stationär zur Aufnahme kamen.
Aus diesen etwa 10000, vor allem an den Atemwegen oder Lungen Erkrankten, wurden die Patienten herausgegriffen, die an einer immunologisch bedingten Erkrankung des Lungenparenchyms litten.

1.0.0. Einleitung

Durch die immunologische Grundlagenforschung ist in den letzten Jahrzehnten ein Wandel im Pathogenese-Verständnis vieler Krankheitsprozesse eingetreten. Der Sachverhalt, daß Entzündungen immunologisch ausgelöst werden können, hat inzwischen in vielen Bereichen der klinischen Medizin die nötige Beachtung gefunden. Jedoch werden auf diesem Gebiet mehr Vermutungen gestellt und Fragen aufgeworfen, als fundierte Antworten gegeben.

Die Infektimmunologie hatte der Fähigkeit des Organismus zur Antikörperbildung den Stempel des Sinnvollen und Nützlichen aufgedrückt. Jedoch zeigte es sich unter anderem durch die Transplantationschirurgie, daß die Potenz des Körpers, sich Antigene für immer zu merken und anzugreifen, ihre eigene Pathologie und Risiken birgt. Daher empfiehlt sich eine Auftrennung der Immunologie in einen Zustand der Immunität und den der (Über) Empfindlichkeit, (O t t o (110)).

Da alle großmolekulären körperfremden Stoffe als Antigene wirken könne, reagiert der Organismus auch dort mit Immunmechanismen, wo solche nicht erwünscht sind.(Sensibilisierungen) Hier muß man ebenfalls humorale und zelluläre Reaktionen unterscheinden, (B a u m a n n (6)).

Gerade bei der Lunge stellen immunologische Reaktionen neben den Infektionen und Neoplasien eines der wichtigsten pathogenetischen Prinzipien dar. Dies ist nicht weiter verwunderlich, wenn man bedenkt, daß die Lunge dem umgebenden Milieu, mit seinen zahllosen schädigenden Einflüssen, wie kein

anderes Organ ausgesetzt ist. (F a u c i (37), H a r g r e a v e (57)). Pro Tag fließen etwa 10000 Liter Luft durch die Lunge, beladen mit den verschiedensten Teilchen, die als Antigene wirken können. Das wissenschaftliche Interesse hat sich heute von den obstruktiven Atemwegserkrankungen mehr auf die immunologisch bedingten Störungen der Durchblutung und Belüftung des Lungenparenchyms verlegt.

Unübersehbar ist vorläufig die Rolle der Autoimmunkrankheiten der Lunge. Bleibt man auf dem Boden gesicherter Erkenntnisse, so muß man feststellen, daß eine nur die Lunge betreffende Autoimmunerkrankung (entsprechend der Immunthyreoiditis) bislang nicht nachgewiesen werden konnte. (H a r t m a n n (58)) Bei generalisierten (Auto)Immunerkrankungen ist die Lunge dagegen häufig beteiligt. Man sieht wohl in den Lungenfibrosen schwer retrospektiv zu erläuternde Endzustände. Gerade hier muß man sich aber darüber im Klaren sein, daß man es mehr mit heuristischen Theorien, als mit konkret benennbaren Sachverhalten zu tun hat. (B l a h a (14))

Die Lunge reagiert auf verschiedene Störfaktoren oft mit dem klinischen Endbild der Lungenfibrose. Es besteht jedosch kein gesetzmäßiger Krankheitsverlauf. Es gibt organbeschränkte und systemische Erkrankungen, die mit einer Lungenfibrose einhergehen. Das heißt, Lungenfibrose ist in einem Fall eine Diagnose, im anderen Fall ein Symptom.

Da die Bezeichnung eines Leidens auf Grund seines irreparablen Vernarbungszustands äußerst unbefriedigend ist, hat S c a d d i n g (126), den Begriff Alveolitis eingeführt.

"Die fibrosierende Alveolitis ist das aktive Stadium eines Krankheitsprozesses, der zur Lungenfibrose führen kann". (W i c h e r t (174))

M l c z o c h (98) schrieb zu diesem Thema: "Lungenfibrose darf nicht zum Schlagwort werden, sondern muß anregen zur Formulierung eines Zustandes mit Anführung der vermuteten Ätiologie, der Aktivität des Prozesses, seines Schweregrades und seiner Folgen auf respiratorische und kardiale Funktion."

Am Besten verwendet man heute den weiten Begriff der "fibrosierenden Lungenerkrankungen", da Entzündungen nicht nur von den Alveolen, sondern auch vom Gefäßbindegewebe ausgehen können.

Lungenfibrosen sind demnach Endzustände von verschiedenen in Pathogenese und Klinik differenten Krankheiten, bei denen die Symptomatik durch die Fibrose geprägt wird. Der Verlauf wird oft von den immunologischen Gegebenheiten bestimmt. Dabei spielen eine Rolle:

-Besonderheiten des Agens
-Besonderheiten des Wirtes
-Besonderheiten des Terrains (B l a h a (14))

Abschließend kann man sagen, daß die Lungen in zweifacher Hinsicht immunologische Bedeutung hat: Sie ist einerseits zur Lokalen Immunreaktion befähigt, anderseits das Erfolgsorgan für immunologische Erkrankungen. Der Begriff Pneumoimmunologie soll diese beiden Begriffe umfassen. (W i c k (175))

2.0.0. Immunologie und Lunge

2.1.0. C o o m b s und G e l l (30) stellten 1963 ein Schema der im menschlichen Organismus ablaufenden Antigen-Antikörper-Reaktionen, die zu einer Gwebsschädigung führen, auf. Die vier Typen der Immunrektionen geben zwar eine Vorstellung der im Körper ablaufenden Vorgänge, sind aber sicher nur als "zufällig" und vorläufig gültig anzusehen.

Sie sind jedoch als Grundlage für pathogenetische Überlegungen geeignet und werden deshalb an dieser Stelle kurz dargelegt:

Typ I:
(Sofortreaktion, Anaphylaktische Reaktion) (siehe Abb.1)
Antikörper vom Reagintyp der Klassen IgE (I s h i z a k a (67)) und IgG (IgG-S-TS; siehe p a r i s h (111) (112)), welche die Fähigkeit zur Fixation an Zelloberflächen besitzen (zytotrope Ak), reagieren mit Antigen.
Dadurch kommt es zur Freisetzung von pharmakologisch aktiven (Mediator-) Substanzen wie Histamin und SRSA (Slow reacting substance of anaphylaxis), die zu einer Gewebsläsion führen. (B r o c k e l h u r s t (19))
Typisch für die Sofortreaktion ist die eosinophile Infiltration, ausgelöst durch einen aus menschlichem Lungengewebe nach Allgergenexposition isolierten, eosinophil-chemotaktischen Faktor ECF-A (K a y und A u s t e n (72)). Die Typ-I-Rea ktion vollzieht sich ohne Komplementbeteiligung.(Komplementfaktoren: W e l l e k (168))

Typ II:
(Zytotoxische Reaktion) (siehe Abb. 2)
Antikörper im Serum der Klasse IgG oder IgM reagieren mit antigenen Komponenten von Zellmembranen oder mit an Gewebsoberflächen adsorbierten Antigenen unter Komplementverbrauch. Es kommt zur Lyse der Zellmembranen.

Typ III :

(Arthus-Reaktion) (siehe Abb.3)

Präzipitierende Ak der Klasse IgG oder IgM bilden mit vorhandenem Ag zunächst lösliche Immunkomplexe. Das Verhältnis der Mengen von Antigen und Antikörpern im Organismus, ist für die Zusammensetzung und Größe der Komplexe entscheidend. Es kommt zur Komplementfixation und Freisetzung von Entzündungsstoffen, die Gewebsläsionen verursachen. Näheres bei den "exogen allergischen Alveolitiden".

Typ IV :

(Zelluläre Reaktion, Tuberkulintyp) (siehe Abb.4)

Hier reagieren spezifisch sensibilisierte Lymphozyten mit gewebsständigem Antigen. Es kommt zur Freisetzung von biologisch aktiven Substanzen (Migrationshemmfaktor, Lymphotoxin u.a.), die eine lokale Infiltration des Gewebes mit Entzündungszellen und Zelldestruktion bewirken.

Immunreaktionen I-IV nach Coombs und Gell(30)

Abb. 1: Typ-I-Reaktion

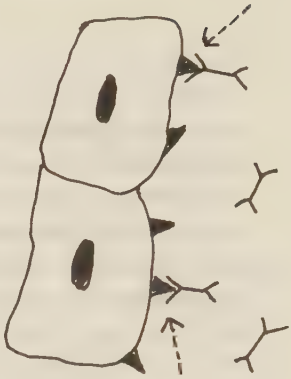


Abb. 2: Typ-II-Reaktion

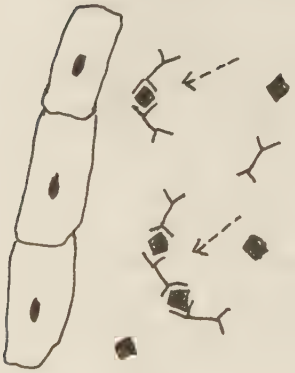


Abb. 3: Typ-III-Reaktion

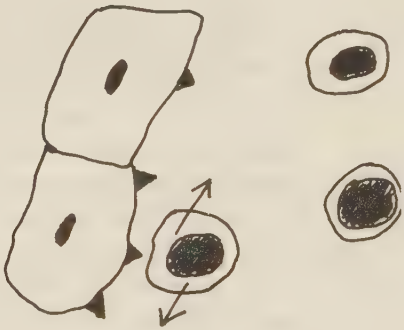


Abb. 4: Typ-IV-Reaktion

Antigene

humorale Antikörper

Komplementbeteiligung

Ausschüttung biologisch aktiver Substanzen

T-Lymphozyt

2.2.0. Abwehrmechanismen des Respirationstrakts

Die Lunge, die wie kein anderes Organ den schädigenden Stoffen der Umgebung ausgesetzt ist, ist kein passives Organ der Immunantwort, sondern erbringt aktive immunologische Leistungen. Neben den immunologischen Mechanismen spielen auch die mechanischen und biochemischen Funktionen des Respirationstrakts eine bedeutende Rolle.

2.2.1. - Mechanische Abwehrmechanismen:

- Filtration: Durch den Luftstrom und die Kaliberverengung der Bronchien werden inhalierte Teilchen, die größer als 5µ sind, an die Lumenwand geschleudert und dort niedergeschlagen. Teilchen kleiner als 0,5µ werden zurückgeworfen. So können nur Partikel mit einem Durchmesser zwischen 0,5µ und 5µ das eigentliche Lungengewebe und damit den Ort des Gasaustausches erreichen. (M i c h e l (96))
- Reinigung: Durch die Bewegung der Flimmerhäarchen und die Schleimsekretion werden an der Lumenwand niedergeschlagene Teilchen aus dem Respirationstrakt befördert.

2.2.2. - Bronchialsekret: (d e H a l l e r (54))
Sobald qualitative oder quantitative Veränderungen entstehen, sind Komplikationen infektiöser Art zu befürchten. Dies ist von Patienten mit chronischer Bronchitis oder mit zystischer Pankreasfibrose bekannt (A s m u n d s o n (3)).

-Lactoferrin stammt aus Leukozyten und wirkt bakteriostatisch. (M a s s o n (91))

-Surfactant wird von den alveolären Typ-II-Zellen gebildet und nimmt an der Lyse von Mikroorganismen durch Makrophagen teil. (C o h e n (29))

-Lysozym wurde in Makrophagen und im Bronchialsekret nachgewiesen und ist wichtig für die Vernichtung von Membranen phagozytierter Organismen. (M a s s o n (91))

-Interferon wird vor allem von Lymphozyten und Makrophagen produziert und dient der Abwehr von Viren. (H u m p h r e y (66))

-Alpha-I-Antitrypsin hemmt oder verhindert wahrscheinlich das Wirksamwerden von Bakterienenzymen in der Lunge. (M i c h e l (96))

-Komplementsystem spielt für die Phagozytose und für immunologische Reaktionen eine wesentliche Rolle. (G e l l u. C o o b s (43))

2.2.3 Phagozytose:

Sie wird gewährleistet durch neutrophile Leukozyten und in den unteren Luftwegen durch die alveolären Makrophagen. Die letzteren sind integrierte Bestandteile der zellulären Immunität. (43)

2.2.4. Immunologische Abwehrmechnismen

Grundsätzlich können Atemwege und Lungen an allen 4 "postulierten" Immunreaktionen nach C o o m b s und G e l l teilhaben. Die den ganzen Bronchialbaum entlang gelagerten Lymphozytenfollikel stellen ein eigenes Immunsystem dar (G o n s i o r (47)) und nehmen eine ähnliche Stellung ein, wie die Peyerschen Plaques im Verdauungstrakt. (K i r k p a t r i c k (76))
Die bronchopulmonalen Immunsysteme sind unabhängig von denen des Organismus stimulierbar und somit zum Teil organspezifisch. (Übersichtsarbeit von K a l t r e i d e r (71))
Die Antigenaufnahme erfolgt bei Erkrankungen der Lunge primär per inhalationem, aber auch peroral oder hämatogen. Die Vorgänge der Antigenerkennung und ob die charakteristische immunologische Primärantwort auch in der Lungen mit Bildung von "Frühantikörpern" der IgM-Klasse vonstatten geht, sind noch nicht erforscht. (G ö t z (46))
Die Aufgabe der immunologischen Sekundärantwort kommt den Immunoglobulinen im Schleim und Immunzellen der Submukosa zu. Hier wurden Immunozyten mit der

Bildungsfähigkeit aller Immunoglobulinklassen nachgewiesen, von denen die IgA produzierenden Plasmazellen den weitaus größten Raum einnehmen. (G ü n t h e r (52)) Aus dem monomeren IgA wird durch die Epithelien das dimere (Sekret-) S-IgA gebildet. Alle anderen hier gebildeten Immunoglobuline unterscheiden sich von denen des Serums nicht.
Zelluläre Immunität: Lymphozyten produzieren Lymphokine, welche durch MAF (Macrophage Activating Factor) die phagozytierenden Makrophagen aktivieren und deren Migration durch MIF (Migration Inhibitor Factor) hemmen. Dies führt an den betroffenen Stellen zu Granulomen. (d e H a l l e r (54))

Wie hier kurz angedeutet, ist der Respirationstrakt mit einer Reihe von Verteidigungsmechanismen ausgestattet, von G r e e n (50) als "umbrella of defense" bezeichnet. In den Alveolen arbeiten flüssige Komponenten mit Zellen zusammen um fremde Partikel zu inaktivieren und über Atemwege oder Lymphgefäße zu entfernen. Geringe Antigenmengen gelangen in der Regel in den Blutkreislauf und führen dort zur Bildung zirkulierender Antikörper. Erst wenn die lokalen Abwehrmechnismen fehlschlagen, wird die systemische Immunabwehr vollends mobilisiert. (K i r k p a t r i c k (76))

3.0.0. EXOGEN ALLERGISCHE ALVEOLITIDEN

3.1.0. Im Jahr 1969 prägte P e p y s (115) den Begriff "exogen allergische Alveolitis" (EAA) für Überempfindlichkeitsreaktionen der Lunge nach Inhalation von antigenhaltigem Staub.
Am weitesten verbreitet ist bei uns die "Farmerlunge", weshalb man alle EAAs oft auch als "Erkrankungen vom Typ Farmerlunge" bezeichnet. (B l a h a (13) (14))

Im Vergleich mit anderen immunologischen Erkrankungen des Lungenparenchyms sind auf dem Gebiet der "exogen allergischen Alveolitiden" große Fortschritte gemacht worden, was Grundlagen, Diagnostik und Therapie betrifft. Andererseits bestehen in der Vorstellung über die Pathogenese noch eine Menge Ungereimtheiten.

In seiner Dissertationsarbeit "Über einige Fälle von Farmerlunge" konnte S t a u d t (142) nur ein Krankengut von 6 Patienten auswerten, die zwischen 1969 und 1971 im ZKH Gauting behandelt wurden. Inzwischen überblickt man "in Gauting" mit über 50 Erkrankungen ein Vielfaches dieser Fälle. Dafür ist kein Ansteigen der Erkrankungshäufigkeit verantwortlich, sondern die Diagnose "Farmerlunge" wird durch größere Erfahrung öfter in Betracht gezogen und gestellt.

Die Dunkelziffer dürfte aber auch heute noch beträchtlich sein. Sicher werden viele Erkrankungen dieser Art als Grippe abgetan. Für den Betroffenen wird die Einsicht in die Kausalität dadurch erschwert, daß zwischen dem Beginn der Symptome und der Allergenexposition meist eine Zeit von 4 bis 6 Stunden liegt. Oft sieht der Kliniker den Patienten erst dann, wenn dieser mit einer starken Belastungsdyspnoe bei einer irreversiblen Lungenfibrose in ein Krankenhaus eingeliefert wird. Ein Präzipitinnachweis ist dann in vielen Fällen nicht mehr möglich und man rätselt wieder einmal über eine "Idiopathische Lungenfibrose".

Früherkennung und Diagnosestellung haben bei der EAA die alergrößte Bedeutung, da nur durch Vermeidung weiteren Antigenkontakts ein Fortschreiten der Lungenfibrosierung verhindert- und der Patient, bei Einhaltung der Vorschriften, als geheilt entlassen werden kann.

3.2.0.

3.2.1. Ätiologie:Wiederholte Inhalation von antigenhaltigem Staub kann beim Menschen eine immunologische Abwehrreaktion induzieren. Die Staubteilchen müssen kleiner als 5µ sein, um bis in die Alveolen vordringen zu können. Die wichtigsten Antigene sind Schimmel- und Strahlenpilze, Proteine und Enzyme. Eine große Anzahl von Stoffen ist befähigt Erkrankungen vom Typ der "Farmerlunge" auszulösen. Die jetzige Auswahl (S e n n e k a m p (136) (137), v. W i c h e r t (174)) gilt sicher nur als vorläufig. Die Zahl der unbekannten Ursachen ist groß, zumindest können Agenzien anderer Art postuliert werden (B l a h a ,Aktennotiz 1975).

3.2.2. Pathogenese:Gegen antigene Stäube kann der menschliche Organismus zirkulierende präzipitierende Antikörper bilden (F i n k (38), N o l t e (107), P e p y s (116)) Ak in Blut und Gewebe lagern sich dann an die aufgenommenen Antigene an. Durch Hinzutreten der Komplementfaktoren kommen schließlich Immunkomplexe zustande, die im Bereich der Alveolen reaktionsauslösend wirken. (S e n n e k a m p (137)) Es handelt sich also in 1. Linie um eine Reaktion vom Typ III (Arthus-Reaktion) nach C o o m b s und G e l l (30). Auch der zeitliche Ablauf der akuten Erkrankung harmonisiert mit den Vorstellungen über die Bildung der beschriebenen Immunkomplexe. Über Monate oder Jahre rezidivierende Typ III-Reaktionen in der Lunge führen schließlich zu den irreversiblen Spätschäden Lungenfibrose und cor pulmonale.

3.2.3 Fragen zur Pathogenese:

-Warum erkranken so wenige Menschen, wo die Antigene doch ubiquitär vorkommen? - Nur eine kleine Gruppe bildet Antikörper schon bei geringem Ag-Kontakt nach wenigen Monaten (S c h l u e t e r (130)), zahlreiche Menschen nie, wieder andere erst nach jahrelanger intensiver Ag-Belastung. (Grund unbekannt)
Aber auch der Nachweis von Ak ist nicht mit der Krankheitsmanifestation gleichzusetzen. (M o o r e (101))Viele Exponierte mit nachgewiesenen Ak bekommen auch nach massivem Ag-Kontakt keine Beschwerden. (S e n n e k a m p (137)) Nach neueren Untersuchungen verhält sich das Komplementsystem bei Gesunden anders als bei Erkrankten: (erforscht bei der "Taubenzüchterlunge") Gesunde Taubenzüchter mit spezifischen Antikörpern zeigten nach Allergeninhalation einen Abfall der Komplementkonzentration im Serum. Bei den Erkrankten blieb der Serumkomplementspiegel unverändert. (M o o r e (101))
B e r r e n s et al. (10) konnten bei Erkrankten eine Aktivierung der Komplementkomponente C3 direkt über einen Proaktivator C3PA unter Umgehung von C1,C4,C2 (normal:C1-C4-C2-C3-C5...) nachweisen (alternate pathway).

-Sind auch andere Immunreaktionen beteiligt? - Der grundlegende pathogenetische Mechanismus ist sicher die Typ III-Reaktion. Es wird aber angenommen, daß auch die Sofort-(TypI) und die zelluläre Reaktion (Typ IV) beteiligt sind:
Typ I : Auf eine Beteiligung weisen Hauttestungen hin. (S e n n e k a m p (137)) Neben IgE-Antikörpern sind auch solche der IgG-Klasse (IgG-StS) beteiligt (C o h e n(29)).
Typ IV: - Bei Hauttestungen Spätreaktion nach 24 bis 48 h. Nachweis bei akuter Vogelhalterlunge mit dem Migrations-Inhibitions-Test. Die Granulome im

fibrosierenden Lungengewebe ähneln jenen, die bei Typ IV-Reaktionen vorkommen. (M o o r e (101))

-Wann und wie bildet sich eine Lungenfibrose aus? -

Eine über lange Zeit (Monate,Jahre) durch häufige Inhalation antigenhaltigen Staubes sich wiederholende allergische Alveolitis kann zur Zerstörung des Alveolargewebes mit Fibrosierung führen. (S c a d d i n g (125)) Sie beginnt mit fibrinoider Nekrose im Anschluß an die Gewebsschädigung der Arthus-Reaktion. Ob sich aus jeder exogen allergischen Alveolitis über längere Zeit eine Fibrose bildet und welche andere Faktoren (z.B. genetische) noch eine Rolle spielen, ist nicht bekannt (S e n n e k a m p (137))

3.2.4 Histologie: Die morphologischen Veränderungen wurden durch Befunde an offenen Lungenbiopsien geklärt (H e n s l e y (61) Hinson (62)) Jedoch genügen in der Regel auch kleine Stückchen wie sie bei der perbronchialen Lungenbiopsie gewonnen werden, um die Diagnose exogen allergische Alveolitis zu verifizieren (B l a h a (13)(15)) Ödematöse Verdickung der Alveolarwände, Granulome aus Epitheloidzellen, mehrkernigen Riesenzellen und Lymphozyten sind für das akute Stadium charakteristisch. Man findet sie in den Alveolarwänden oder -lumina (murale bzw. desquamative Form), wobei im gleichen Präparat beide Lokalisationen vorkommen können. In den chronischen Stadien steht die Faserbildung der Alveolarsepten im Vordergrund und seltener Infiltrate in den kleinen Bronchien. Als Endzustand sieht man Bilder einer Honigwabenlunge. (W e t t e n g e l (171)) Zeichen einer Immunkomplexvaskulitis wurden nicht beschrieben. Außer im Endzustand erlaubt das histologische Bild eine Abgrenzung der allergischen Alveolitis von anderen fibrosierenden Lungenerkrankungen.(W. W i c h e r t (174)

Welches Allergen für die Krankheit verantwortlich ist, läßt sich in der Regel aus Anamnese und Präzipitationsreaktionen ableiten.

3 2.5. Klinik: Bei der akuten Form beginnen die Symptome etwa 4 bis 6 Stunden nach Allergeninhalation mit Beschwerden, die denen eines grippalen Infektes gleichen: Fieber, Frösteln, Schwitzen, Dyspnoe, Husten, Kopfschmerzen, retrosternale Enge, Myalgien (u.a. F o r s c h b a c h (40)).Bei der chronischen Form stehen Krankheitsgefühl, Husten, Dyspnoe und Gewichtsverlust im Vordergrund.

3.2.6. Befunde:Temperaturerhöhung, Tachykardie, Zyanose, feinblasige Rasselgeräusche, restriktive (u.U.geringe obstruktive-) Ventilationsstörung, Erhöhung der BSG, Vermehrung der Alpha-2 und Gamma-Globuline, Leukozytose mit Linksverschiebung, Nachweis präzipitierender Ak und positive Hauttests (beides nicht beweisend!), Expositionstests (nicht ungefährlich), dem jeweiligen Stadium entsprechende Röntgenveränderungen (früh: weich,kleinfleckig,spät:fleckig, streifig,Waben) (D e i c h e r (31), P e t e r s e n (117).

3.2.7. Therapie: Die wichtigste Maßnahme ist die absolute Antigenkarenz. Da es sich hier vor allem um Berufserkrankungen handelt, heißt das Aufgabe des Berufs und Umschulung, wozu die Leute oft nicht bereit sind. Im akuten Stadium ist die Gabe von Corticosteroiden zu empfehlen. Antigenkarenz läßt sich viel leichter als beim Asthmatiker erreichen, da es sich hier nicht um atopische Personen handelt, die gegen eine Vielzahl von Allergenen empfindlich sind. (v. W i c h e r t (174))

3.3.0. Farmerlunge: Sie ist das "klassische"Beispiel der exogen allergischen Alveolitis und steht ihrer Bedeutung und Häufigkeit nach an erster Stelle der organischen Staublungenerkrankungen. (F o r s c h b a c h (40))Gefährdet sind vor allem Landwirte, denen es nicht gelingt ihr Heu oder Getreide nach der Ernte trocken in den

Stall zu bringen. Je nach Feuchtigkeit treten in dem gelagerten Material Temperaturen bis zu 60°C auf, was eine optimale Bedingung für das Wachstum der thermophilen Aktinomyzeten mit Schimmelbildung darstellt. (Hauptrolle spielen Thermoactinomyces vulgaris, Micropolyspora faeni und Aspergillus fumigatus). Verfüttert der Landwirt das minderwertige und verschimmelte Heu am Ende des Winters, so atmet er große Mengen der gebildeten Sporen bei der Arbeit ein. Dies führt bei einem Teil der Betroffenen durch die obig beschriebenen Rektionen zum Bild einer meist subakut bis chronischen Farmerlunge. Gemessen an der Häufigkeit landwirtschaftlicher Arbeiten ist die Erkrankung selten. So treten in England jährlich etwa 1000 Fälle auf. (F a u c i (37)) Im ZKH Gauting wurden bisher über 50 Patienten an einer Farmerlunge behandelt.

Nach amerikanischen Untersuchungen haben in bestimmten Gebieten 15% der landwirtschaftlichen Bevölkerung spezifische "Farmerlungenantikörper" auch ohne manifeste Erkrankung. Dieser Prozentsatz ist bei Stadtbewohnern sehr viel kleiner. (E m a n u e l (32)) Ein ähnliches Ergebnis erbrachte auch die Untersuchung, die P e t e r s e n (117) im Landkreis Leer vornahm: 1"Fibrose" auf 74 Landwirte, 1"Fibrose" auf 700 sonstige Berufe. Sicher sind nicht alle, aber doch ein großer Teil dieser Fibrosen "fortgeschrittenen Farmerlungen". Für Symptome, Klinik und Therapie gelten die Ausführungen im allgemeinen Teil über die exogen allergischen Alveolitiden.

3.4.0. Vogelhalterlunge: Über die tatsächliche Häufigkeit dieser Erkrankung lassen sich keine exakten Angaben machen. Allergische Reaktionen der Lunge wurden durch tierische Proteine von Wellensittichen (H a r g r e a v e (56)), Gänsen und Enten (P e p y s (115)),Tauben (R e e d (118)) und Hühnern (B ü t i k o f e r (20)), beobachtet. Am besten zu überblicken ist die Situation bei den Taubenzüchtern, da durch ihre Registrierung die Zahl der

exponierten Personen bekannt ist. Sie liegt in der Bundesrepublik bei etwa 180 000. Die Zahl der bisher veröffentlichten Krankheitsfällen ist sehr gering, wenn man bedenkt, daß aufgrund epidemiologischer Studien die Inzidenz auf bis zu 6% geschätzt wird. (C a l d w e l l (21))

3.5.0. Schlußbetrachtung: Über das Vorkommen der exogen allergischen Alveolitis gibt es heute lange Tabellen, die ich hier nicht nocheinmal aufführen will. Sicher stellt die jetzige Auswahl der "Agenzien" etwas Vorläufiges,Beliebiges dar aus der Fülle belebter Stoffe und derer Leibessubstanzen. (B l a h a (14)) Jederzeit können überall dort, wo Schimmelstaub entsteht, neue derartige Krankheiten auftauchen. Dies ist auch bei Klimaanlagen der Fall, in denen thermophile Aktinomyzeten wachsen können (Befeuchterfieber). (K e l l e r (73)) Es liegt nun an den Ärzten in ihrer Differentialdiagnose derartige Krankheitsbilder mit in Betracht zu ziehen. Gerade hier ist die Zusammenarbeit zwischen Klinik und immunologischen Laboratorium wichtig, um eine Reihe noch offener Fragen auf diesem Gebiet zu beantworten.

3.6.0. Exogen allergische Alveolitiden in ZKG Gauting

1973: 6 Fälle
1974: 3 Fälle
1975:10 Fälle
1976:10 Fälle Gesamt: 29 Fälle

Von 3 Pat. mit "gesicherter Farmerlunge" waren keine Werte verfügbar, so daß nur 26 Fälle zur Auswertung kamen.

Berufe:
-23 Personen arbeiteten in der Landwirtschaft (12 Männer, 11 Frauen) und erkrankten an Farmerlunge. Die Diagnose wurde aus der typischen Anamnese (in allen Fällen), der Histologie (soweit durchgeführt) und (oder) der positiven Serologie (s.u.) geschlossen.

-1 Fernmelder wurde mit Verdacht auf Befeuchtungsfieber (Klimaanlage) eingeliefert.
-1 Hausfrau mit der typischen Histologie einer EAA, aber ohne Anhalt für eine bestimmte Ätiologie.
-1 Schriftsetzer mit einer sehr rasch fortschreitenden Fibrosierung der Lunge, ohne Nachweis einer Expositionsmöglichkeit, jedoch mit der typischen "Farmerlungenhistologie" und deutlich positiven Präzipit intests gegen Aspergillen, Heu und Micropolyspora faeni.

Geschlechts- und Altersverteilung:
12 Frauen im Alter von 25 bis 68 Jahre.
Mittelwert: 46 Jahre
14 Männer im Alter von 20 bis 61 Jahren.
Mittelwert: 38 Jahre

Anamnestische Angaben:
Das Beschwerdebild ist sehr leicht mit dem einer chronischen Bronchitis zu verwechseln.
-Alle Patienten klagten über Dyspnoe
-Alle Patienten quälte trockener Husten
--Fieber: ja: 16 Patienten / nein: 6 Patienten : keine Angabe: 4 Patienten
-Gewichtsabnahme: deutliche : 10 Patienten
keine: 7 Patienten
keine Angabe: 9 Patienten

Bestimmung der BSG:
Wurde bei allen 26 Patienten durchgeführt.
Bei 5 Patienten war die BSG im Normbereich, bei den anderen 21 erhöht.
Die Werte lagen zwischen 1/2 und 94/127.
Mittelwert : 29/ 51 .

Bestimmung der Leukozyten:
Durchgeführt bei 22 Patienten.
Bei 18 davon lagen die Werte im Normbereich, bei 4 waren sie erhöht.

Eiweiß-Elektrophorese:
Wurde bei 24 der Patienten gemacht.

Dabei waren die Gamma-Globuline nur dreimal im Normbereich.
Bei 21 Patienten fand sich eine Erhöhung.
Mittelwert: 29gr%. Werte zw. 17 und 42gr%

Bei 14 Pateinten fand sich alpha-2 erhöht, bei 10 im Normbereich. Mittelwert: 10gr% bei Werten zwischen 6 und 17gr%.

Der Albuminanteil war nur bei zwei Patienten normal bei den restlichen 22 Patienten erniedrigt.
Werte zwischen 30 und 59gr%. Mittelwert: 44gr%.

Bei den meisten Patienten fand sich eine Erhöhung des Gesamteiweißes.

Durchführung einer Biopsie:
Offene Lungenbiopsie: Bei 5 der Patienten
Perbronchiale Lungenbiopsie: Bei 17 der Patienten
Keine Lungenbiopsie: Bei 4 der Patienten

Bei acht der untersuchten Fälle war die Histologie typisch für die Erkrankung "Farmerlunge".

Tabelle: Exogen allergische Alveolitiden
im ZKH Gauting 1973 bis 1976

Serologie
Präzipitine nachgewiesen gegenüber:
-Thermophile Aktinomyzeten (1) (Micropolyspora faeni)
-Heu spezifisch (2)
-Aspergillen (3)

Fälle	(1)	(2)	(3)
8	+	+	+
3	+	+	-
2	-	+	-
5	-	-	+
5	-	-	-
2	o	o	+
1	o	o	o

26 Fälle gesamt

+: positive Reaktion
-: negative Reaktion
o: nicht getestet

In 11 Fällen positive Reaktionen gegenüber thermophilen Aktinomyzeten.
In 13 Fällen psitive Reaktionen gegen spezifische Heu-Antigene.
In 15 Fällen positive Reaktionen gegen Aspergillen.

3.7.0. Für die folgende Kasuistik sind vier Fälle herausgegriffen,die näher beschrieben werden.Sie zeigen deutlich die Schwierigkeiten,die man in der Praxis hat, die Diagnose "Farmerlunge" zu stellen.Nur sehr selten trifft man auf die in den Lehrbüchern beschriebenen "Bilderbuchfälle".

Patientin:Martha E.(27.2.12) Arch.-Nr.: 786/75
Beruf: Hausfrau

Anamnese:Die Patientin klagte über trockenen Husten, Fieber,Gewichtsabnahme und zunehmende Belastungsdyspnoe.
Es konnte kein Hinweis auf den Kontakt mit einem bestimmten Antigen ermittelt werden.

Lungenfunktion:Deutlich restriktive Ventilationsstörung mit einer Erniedrigung der Vitalkapazität um 50%.

Röntgen:Thorax vom Januar 1975:(siehe Abb.5)
Die Lungenstruktur ist vor allem über den Mittel-und Unterfeldern überlagert von einer feinstfleckig-retikulären Strukturvermehrung mit deutlich vergröberter Hiluszeichnung.Auch im Bereich der Spitzenfelder nodulär-retikuläre Zeichnungsvermehrung mit größeren strukturlosen Bezirken.

Laborwerte:BSG 59,83 mm n.W. Sonst alles unauffällig.

Präzipitintestung:Asp.fum. 0/Microp.f. 0/Heu (+) unspezifisch/ Tauben 0/Wellensittich 0/ Befeuchter-Ag 0/

Perbronchiale Lungenbiopsie:Die Gewebeprobe wurde aus dem rechten Unterlappen entnommen.(nr. 2674/74).Es zeigte sich eine noch zellreiche,aber auch fibröse Verbreiterung Alveolarsepten mit proliferierten Alveolarepithelien.Im Interstitium mehrkernige Riesenzellen, teils vom Langhanstyp.
Beurteilung:Chronisch interstitielle Lungenfibrose vom Typ der Farmerlunge. (siehe Abb.6 und 7)

Entscheidend für die Diagnosestellung "Farmerlunge" sind Anamnese,Präzipitinnachweis und Histologie.Im vorliegenden Fall waren nur die mikroskopischen Lungenveränderungen typisch,was jedoch zusammen mit dem klinischen

Bild zur Diagnose "Erkrankung aus dem Kreis Farmerlunge" genügte.
Es ist bekannt,daß bei einer "Spätfibrose" der Präzipitinnachweis fehlen kann.Vielleicht hatte die Patientin aber auch Kontakt mit einem Antigen,das als Testsubstanz noch nicht vorliegt.

Eine Behandlung mit Steroiden brachte Frau E. keine Besserung.

Patientin:Jutta H.(5.7.51) Arch.Nr.: 125/76
Beruf:Bäuerin

Anamnese:Nach Betreten des StallsSchwitzen,Husten, Niesen,verlegte Nasenatmung,Juckreiz am Rücken.Kein Fieber.Diese Symptome hielten ungefähr einen halben Tag an.Besonders stark waren die Beschwerden beim Verfüttern von Heu.

Lungenfunktion:Normal.

Röntgen:Reichlich streifig-retikuläre Lungenzeichnung, die den Rahmen des Gefäßtypischen noch nicht sicher überschreitet.

Laborwerte:Eos. 12%/Elpho 50,5,14,14,17/ sonst unauffällig.

Präzipitine:Asp.fum. 0/Heu (+) unspezifisch/
Microp.f. (+) unspezifisch/

Perbronchiale Lungenbiopsie:Geringe fibrinöse Pneumonie mit Beteiligung von eosinophilen Granulozyten.

Nur aus der typischen Anamnese wurde die Diagnose Farmerlunge und eine Anzeige auf Anerkennung als Berufskrankheit nach § 551 Abs.2 RVO gestellt.
Die Patientin zeigte akute Erscheinungen,die noch zu keiner stärkeren Fibrosierung der Lunge geführt hatten. Die beste Therapie wäre die Berufsaufgabe,gerade beim jüngeren Alter von Frau Jutta H..

Darauf gehen in der Landwirtschaft tätige Personen nur in den seltensten Fällen ein.

Patient:Karl-Heinz G. (3.2.51) Arch.-Nr.:1169/73
Beruf:Schriftsetzer

Anamnese:Herr G. arbeitet seit seiner Schulentlassung als Schriftsetzer.Es konnte kein engerer Kontakt mit Heu,Stroh oder Federvieh ermittelt werden.Eine fibrosierende Lungenerkrankung war schon seit 1970 bekannt. 10/72 kommt der Patient wegen zunehmender Dyspnoe und Husten ins ZKH Gauting.

Lungenfunktion:Starke restriktive Ventilationsstörung mit einer Verminderung der Vitalkapazität um 65% auf 2010 ml,statt 5780 ml.

Röntgen:Feinfleckig streifig-retikuläre Zeichnungsvermehrung beider Lungen mit Betonung der Mittelfelder, rechts etwa stärker als links ausgeprägt.

Laborwerte:Elpho 2,44,3,8,7,36 bei 9,5 g% Gesamteiweiß/ BSG 26,66/leukos 12200/ANF 0/

Präzipitine:Asp.fum. +++/Heu +++/Microp.f. ++/ Wellensittich-Ag ++/

Hauttests:Ausgeprägte Allergiebereitschaft gegen eine Vielzahl von Testantigenen.

Offene Lungenbiopsie:Alveolarsepten verbreitert durch eine zellreich histiozytäre Infiltration mit einzelnen Plasmazellen und Eosinophilen.In anderen Abschnitten Zellverarmung mit Übergang in Fibrose.Örtlich mehrere Riesenzellen vom Fremdkörpertyp und Bildung von Granulomen.Die Alveolen sind durch die verbreiterten Septen eingeengt.An anderen Stellen durch Schwund der Septen Bildung von Emphysembläschen.
Der Prozess ist noch floride,an einigen Stellen aber schon in Fibrose übergehend.Er ist nicht typisch für eine "Farmerlunge",aber mit ihr vereinbar.

Behandlung:Corticoide brachten eine rasche subjektive und objektive Besserung der Beschwerden.Erhaltungsdosis 20 mg Ultralan jeden 2. Tag.

Nachtrag:11,76 war der Patient wegen starker respiratorischer Insuffizienz im Klinikum Großhadern.Röntgenbefund der Lunge und Restriktion zeigten eine geringe Progredienz seit 1973.Es wurde eine Decortin (40mg)

Dauertherapie verordnet.Die Ätiologie war nach wie vor unbekannt.

Der Patient hatte hoch positive Präzipitintiter,ohne daß irgendeine Expositionsmöglichkeit ermittelt werden konnte.
Dieser Fall zeigt drastisch die noch bestehenden Grenzen von Diagnostik und Therapie.

Patientin:Babette B.(20.3.36) Arch.-Nr.: 2026/73
Beruf:Bäuerin

Anamnese:Die 37-jährige Patientin arbeitet seit ihrer Kindheit in der Landwirtschaft.Seit 2 Jahren klagt sie nach der Heuarbeit im Stall über Fieber,Schüttelfrost, Husten und Abgeschlagenheit.Diese Beschwerden traten erstmals nach dem Heckseln auf.Seit etwa 4 Wochen litt Frau B. bei der Stallarbeit unter akuten dyspnoischen Anfällen. Bei der ersten Untersuchung im ZKH zeigten sich eine Belastungsdyspnoe und feinblasige Rasselgeräusche über den Lungenunterfeldern.

Lungenfunktion:Normal.

Röntgen:Thorax vom 12.3.73: Von kranial nach kaudal zunehmende kleinstfleckige,zum Teil auch streifige Verschattung.Links etwas stärker ausgeprägt als rechts.(Abb.9)

Laborwerte:Elpho 2,39,3,9,10,37/Gesamteiweiß 8,5 g%/ BSG 44,78/ leukos 7500/

Präzipitine:Asp.fum. +++/Heu ++/Microp.f. ++/

Offene Lungenbiopsie:Geringe interstitielle Pneumonie vom Typ Farmerlunge(Bronchiolen mit Rundzellinfiltraten, einzelne Langhans-Riesenzellen,Alveolen mit starken Größenunterschieden und feiner Fibrose in manchen Septen.

Ein Antrag auf Anerkennung als Berufskrankheit wurde gestellt.

Hier liegt ein Lehrbuchfall vor,bei dem alle Kriterien (Anamnese,Histologie,Präzipitine) zur Diagnosestellung "Farmerlung" erfüllt sind.

4.0.0. MEDIKAMENTÖS BEDINGTE LUNGENERKRANKUNGEN

4.1.0. In den letzten Jahren sind eine Reihe von Medikamenten in Verdacht geraten,Schäden am Lungenparenchym zu verursachen.Wahrscheinlich besteht eine Verwandtschaft zu den "exogen allergischen Alveolitiden".Man sieht akute interstitielle Entzündungen vom Typ der Alveolitis und voll ausgebildete Lungenfibrosen.Vermutlich entwickeln sich aus akuten,nicht erkannten Alveolitiden, durch weitere Einnahme des jeweiligen Medikaments,die chronisch interstitiellen Fibrosen.(v.W i c h e r t (173) U t h g e n a n n t (155)).Bei einigen Medikamenten (z.B. Zytostatika) wird eine direkt toxische Wirkung auf die Alveolarwand angenommen. (H e a r d (56))

4.2.0. Eine Zusammenstellung der Medikamente,die Lungenerkrankungen hervorrufen können und eine Literaturübersicht bringen B l a h a und D o l d (12) in ihrer Arbeit "Iatrogene Lungenveränderungen".

4.2.1. Ätiologie:Nach v.W i c h e r t und H a i n(173) umfaßt die Liste mit lungenschädigenden Medikamenten heute 42 Positionen.Die wichtigsten Gruppen sind Antibiotika, Zytostatika,Antihypertensiva.Am längsten bekannt sind Fibrosen durch Hexamethonium und Busulfan.
(U t h g e n a n n t (155))
Besonders zu beachten ist die "Nitrofurantoin (Furadantin) -Lunge",da sie vermutlich recht häufig vorkommt,selten richtig erkannt wird und für die eine Immunreaktion verantwortlich ist.Aus diesen Gründen und weil ich selbst über den Fall einer Lungenfibrose nach Nitrofurantoin berichte,will ich mich im Wesentlichen auf dieses Medikament beschränken.

4.2.2. Pathogenese:Im Blut zirkulierende Immunkomplexe sind unter besonderen Bedingungen auch im Lungengewebe nachweisbar und können dort entzündliche Veränderungen hervorrufen und unterhalten.(B r e n t j e n s (18)).Es dürfte sich um eine Typ III-Reaktion nach C o o m b s und G e l l (30) handeln.Neben immunologischen- spielen sicher auch dispositionelle Faktoren eine Rolle.

4.2.3. Klinik:Akut:Beginnt Tage bis Wochen nach Therapiebeginn mit Fieber,Dyspnoe,Leukozytose und Eosinophilie.Hauttests sind bei einem Teil der Patienten positiv.Spezifische Ak konnten noch nicht nachgewiesen werden.
(H a a s (53))
Chronisch:Nach 6 Monate bis mehrere Jahre dauernder kontinuierlicher oder intermittierender Behandlung mit Nitrofurantoin,Nachweis chronisch interstitieller Lungenfibrosen.(akute Erscheinungengingen nicht voraus oder wurden verkannt.)Mit wenigen Ausnahmen war der Zusammenhang zwischen Erkrankung und Medikament nicht ohne weiteres ersichtlich.(W a g n e r (162) erhielt bei einem Patienten positive Hauttests auf Furadantin.)

4.2.4. Therapie:Absetzen des fraglich verantwortlichen Medikaments.Corticosteroide.
Prognose:"Medikamentenfibrosen" stellen für sich keine Lebensbedrohung dar,sind jedoch eine ernste Komplikation anderer schwerer Grundkrankheiten.Ein Fortschreiten der Fibrosierung des Absetzen des auslösenden Medikaments kann in der Regel durch Steroidgabe aufgehalten werden.
U t h g e n a n n t (155) berichtet über einen als hoffnungslos angesehenen Fall,bei dem es im Verlauf eines Dreivierteljahres zu einer völligen Ausheilung kam.

4.3.0. Fremdkasuistik:Im Jahr 1957 beschrieb F i s k (39) eine Beobachtung,die sich retrospektiv als eine,durch Nitrofurantoin ausgelöste,Lungenfibrose betrachten läßt.
I s r a e l und D i a m o n d (68) berichteten 1963 erstmals spezieller über dieses Thema.
H a a s (53) stellte 1973 50 in der Literatur aufgeführte Fälle zusammen:40 akute Alveolitiden und 10 chronische Lungenreaktionen mit Übergang in eine Fibrose.(einen 11.Fall beobachtete er selbst.)
Heute mehren sich vor allem die Mitteilungen über chronische Verläufe.Die Dunkelziffer scheint nicht unerheblich zu sein.

4.4.0. Eigene Fallbeschreibung:

Patientin: Helene G.(15.11.20) Arch.-Nr.:1313/73

Anamnese:Die 52-jährige Patientin nahm seit ihrem 15. Lebensjahr häufig Schmerzmittel ein.Seit 1953 schluckte sie täglich 4 bis 6 Gelonida.Seit 1968 Einnahme von 1 Furadantin retard täglich.1972 röntgenologischer Nachweis einer Phenacetinschädigung beider Nieren.Wegen Husten und zunehmender Belastungsdyspnoe im Dezember 1972 Einweisung ins ZKH Gauting.

Lungenfunktion:Geringe restriktive Ventilationsstörung

Laborwerte:BSG 43,77/ geringe Vermehrung der Gamma-Globuline.Sonst keine Auffälligkeiten.

Röntgen:Thorax vom 3.1.73:In der linken Lunge fleckig streifige Verdichtungen mit Ausrichtung auf die Lungenwurzel.Im rechten Mittel- und Unterfeld disseminierte fleckig-streifige Verdichtungen.Im rechten medialen Oberfeld z.T. überdeckt von der 1. Rippe und der Klavicula ein mandarinengroßer fleckiger Verschattungsbezirk mit wabigen Aufhellungen. (siehe Abb.10)

i.v.-Pyelogramm:Rechts weit gestelltes Nierenhohlsystem mit Papillennekrosen aller Nierenkelche.Links entsprechender Befund der mittleren und unteren Kelchgruppe. (Typische Phenacetinschädigung der Nieren)

Perbronchiale Lungenbiopsie: Ohne patholog.Befund.

OffeneLungenbiopsie:Herdförmige,v.a. in den Lobuluszentrenlokalisierte,chronische Entzündung mit Destruktion des Lungenparenchyms.Entzündliche Zellinfiltrate aus Lymphozyten,Plasmazellen und Eosinophilen. ("Herdförmige interstitielle Pneumonie mit teilweiser Fibrosierung und entsprechenden alveolären Veränderungen.

Die Patientin behandelte eine,aus ihrer Tablettensucht resultierende Erkrankung durch Einnahme eines weiteren Medikaments,welches eine 2.Schädigung des Organismus verursachte.Beim heutigen Medikamentenkonsum sicher kein ganz seltener Fall.

5.0.0. KOLLAGENOSEN UND VASKULITIDEN

5.1.0. Im Jahr 1942 faßte K l e m p e r e r (75) unter dem Begriff "collagen-disease" zwei chronisch entzündliche Erkrankungen mit gemeinsamen histologischen Merkmalen (fibrinoide Degeneration, Hämatoxilinkörperchen im Gewebe) zusammen:
- -Generalisierte Sklerodermie
- -Lupus erythematodes disseminatus

Heute zählt man zu den "Kollagenosen" eine Reihe weiterer "erworbener Bindegewebserkrankungen":
- -Sklerodermie (Progressive systemische Sklerose)
- -Systemischer Lupus erythematodes (SLE)
- -Polymyositis und Dermatomyositis
- -Sjögren-Syndrom
- -Amyloidose
- -Vaskulitiden
  - Panarteriitis nodosa
  - Wegenersche Granulomatose (Wg)
  - Allergische Granulomatose (Ag)
  - Hypersensitivitätsangiitis
  - .....
- -.....

Die "primär chronische Polyarthritis" (PCP) gehört zwar nicht zu den Kollagenosen, wird aber hier mit abgehandelt.
Kollagenosen sind entzündliche Systemerkrankungen des Gefäß-Bindegewebs-Apparates mit meist unbekannter Ätiologie und einer vermutlich (auto-) immunolgischen Pathogenese. Es findet sich bei all diesen Erkrankungen mehr oder weniger häufig eine Beteiligung der Lunge.

Die Gewebsläsionen sind oft typisch: (H a r t m a n n (58))
- -Fibrinoiddeposition in Gefäßwänden und perivaskulär im Stroma zahlreicher Organe
- -Chronisch nicht eitrige Entzündung, bevorzugt perivaskulär

-Bildung entzündlicher Granulome in vielen Organen mit unterschiedlicher, teils chrakteristischer Zusammensetzung
-Hämatoxilinkörperchen im Bereich fokaler Nekrosen (vor allem beim Lupus erythematodes disseminatus)
-Vaskulitis kleiner Gefäße, der pathogenetische Bedeutung in vielen Organen zukommt und die für die jeweilige Erkrankung charakteristisch sein kann.

K l e m p e r e r (75) grenzte den engeren Begriff der Kollagenose noch ab von manchen Formen der Vaskulitis (nekrotisierende Angiitis). Andere Autoren wie S i e g e n t h a l e r e.a.(139) schließen den Formenkreis der "nekrotisierenden Angiitis" in den der Kollagenosen ein. Wegen der von M e i e r - S y d o w e.a.(94) als "primäre Unsicherheiten" bezeichneten Schwierigkeiten, ist die Differentialdiagnose dieser Krankheiten oft sehr schwer oder gar unmöglich:

-Ätiologie meist unbekannt
-Pathogenese oft unklar
-Übergangsformen sind häufig

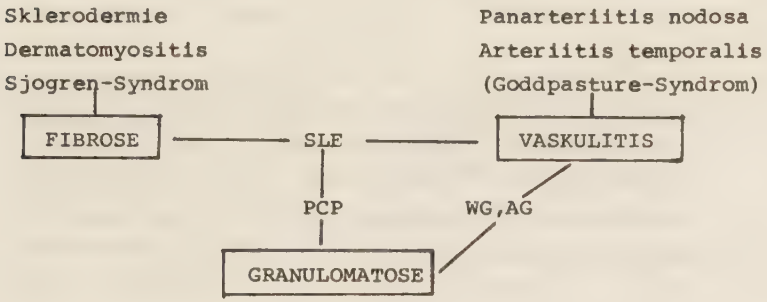
So können Lupus erythematodes diss. und Sklerodermie beim gleichen Patienten vorkommen. Bei einem an Panarteriitis nodosa Erkrankten findet man in 8% der Fälle auch eine Rheumatoide Arthritis. Poly- und Dermatomyositis sind häufig mit Sklerodermie oder (und) Rheumatoider Arthritis vergesellschaftet. (H a r t m a n n (58)) Wir selbst sahen in Gauting einen Patienten der an einer Kombination von Sklerodermie, Sarkoidose und Pneumokoniose erkrankt war. Oft kann man nicht sagen ob es sich um verschiedene Erkrankungen, Übergänge oder nur um ein starkes Hervortreten bestimmter Symptome handelt.

Die Häufigkeit der Übergänge erfordert Ordnungsprinzipien:

M e i e r-S y d o w e.a. (94) verwenden in Anlehnung an A l a r c o n-S e g o v i a und B r o w n (1) auf der einen Seite die Angiitis, anderenseits die Granulomatose.

G o n s i o r e.a. (47) stellen der Vaskulitis die "Pneumonitis" (besser:Alveolitis) mit Lungenfibrose gegenüber.

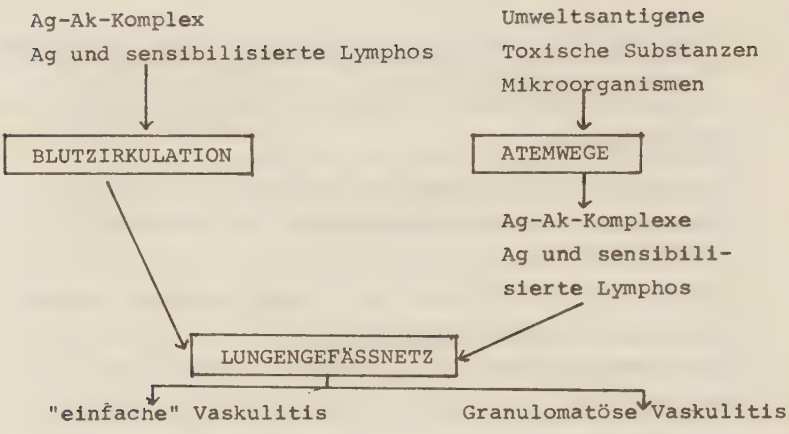
S i e g e n t h a l e r e.a. geben (139) ein Schema mit drei Ordnungsprinzipien an:
Granulomatose, Vaskulitis, Fibrose (besser:Alveolitis und Fibrose)



WG:Wegnersche Granulomatose
AG:Allergische Granulomatose

So lange nicht Ätiologie und Pathogenese dieser Erkrankungen aufgeklärt sind, muß man sich mit diesen pathologisch anatomischen Ordnungsprinzipien zufriedengeben.

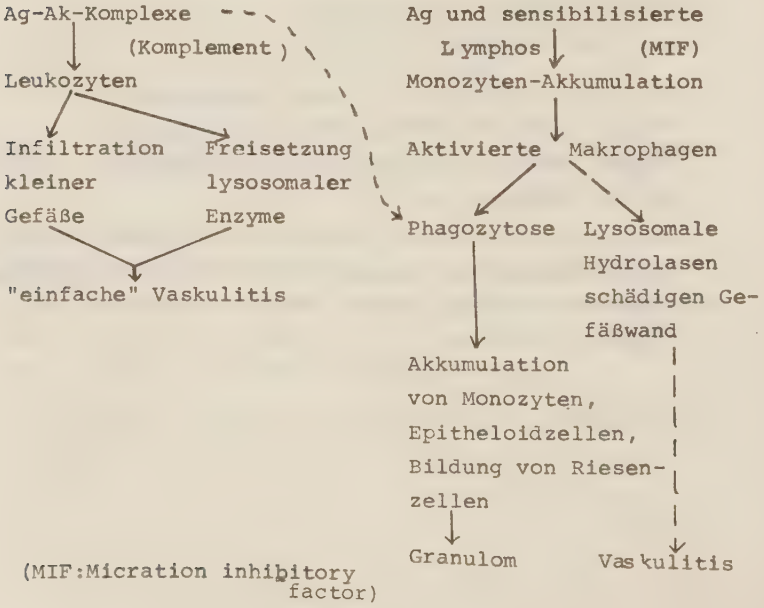
Warum nun gerade die Lunge ein Ort mit häufiger Gefäßentzündung ist, läßt sich aus ihrer einzigartigen Lage zwischen dem äußeren und inneren Milieu des Menschen ableiten:



(F a u c i (34))

Es ist zu erkennen, daß Immunkomplexe und sensibilisierte Lymphozyten das Lungengefäßnetz sowohl über die Atemwege als auch über den Blutkreislauf erreichen und dort entzündungsauslösend wirken können.

Die vermutete Pathogenese solcher Entzündungen ist aus dem nächsten Schema ersichtlich (F a u c i (34)):



(MIF:Micration inhibitory factor)

Für die einfache Vaskulitis ist eine Typ III-, für die granulomatöse Vaskulitis vermutlich zusätzlich eine Typ IV-Raktion nach C o o m b s und G e l l (30) verantwortlich. Die Typ -III induzierte Gefäßschädigung verläuft nach dem Modell der Serumkrankheit, wobei die zirkulierenden Immunkomplexe bei Ag-Überschuß gebildet werden.
Die Lungenvakulitis kann nun Teil einer systemischen Gefäßentzündung, oder das Hauptmerkmal bestimmter Erkrankungen sein. Fast allen diesen Geschehen ist eines gemeinsam: Es ist bewiesen oder wird vermutet, daß sie eine (auto) immunologische Komponente haben.

Erkrankungen mit disminierter Vaskulitis:

Erkrankungen aus der Gruppe der Kollagenosen

Rheumatoide Arthritis mit Vakulitis

Arzneimittelüberempfindlichkeit

.....

Erkrankungen mit granulomatöser Vaskulitis:

Panarteriitis nodosa

Wegnersche Granulomatose

Allergische Granulomatose

.....

5.2.0. SKLERODERMIE UND LUNGE:

Bei der Sclerodermia circumscripta findet man rundliche Hautherde mit atrophischer Epidermis und einer Sklerose der Kutis.Die betroffenen Stellen weisen Pigmentveränderungen auf,umgeben von einem blauvioletten Saum.Morphologisch läßt sich keine Gefäßsklerose nachweisen.

Im Gegensatz dazu ist die "progressive systemische Sklerose (PSS) eine Multisystemerkrankung,die alle Organe mit unterschiedlicher Wahrscheinlichkeit befallen kann,wobei die Haut nicht obligat beteiligt ist.

5.2.1. Ätiologie:Unbekannt

Pathogenese:Beginn als Endarteriitis mit perivaskulärem Ödem,Zellinfiltration der Grundsubstanz und fibrinoider Nekrose der Gefäßwände.Erst dann folgt die interstitielle Entzündung und letztlich die Fibrose. Die Sklerose ist also eine Folge der vaskulären Dysfunktion und nicht umgekehrt.(S c h u l z (135)).
E m m r i c h (33) schrieb bereits 1961,daß in der Pathogenese der Sklerodermie Ag-Ak-Mechanismen eine erhebliche Rolle zukäme.Auch in einem Teil der neueren Arbeiten wird die PSS den Autoimmunkrankheiten zugerechnet.(M l z c o c h (98)).Jedoch wurden nur in Ausnahmen Immunglobulin- oder Komplementeinlagerungen in betroffenen Gefäßwänden nachgewiesen.
V o r l ä n d e r (160) glaubt eher an einen neurovaskulär gesteuerten Prozess.

5.2.2. Organbefall:Neben der Haut werden bevorzugtSpeiseröhre, Lungen,Gelenke,Knochen,Darm und Nieren betroffen.Seltenere Manifestationen sind Myokard,ZNS,periphere NervenDrüsen,Leber,Milz,...-Jedes Organ kann befallen werden.(S c h u l z (135))
Bereits im Jahr 1891 beschrieb F i n l a y (zitiert bei C h u r c h und E l l i s (25)) die Kombination der Sklerodermie mit Lungenfibrose.Der Prozentsatz der Lungenbeteiligung wird heute mit 50 bis 90% angegeben.
Der Lungenbefall zeigt sich makroskopisch am Großflächenschnitt.Die Basal- und Mantelpartien der Lungen werden

zu einer wabig-emphysematösen Lungensklerose umgebaut.(O t t o (110)) Bei 4000 Autopsien fand O t t o in 12 Fällen einen Lungenumbau,wie er für die PSS typisch ist.Dabei boten 5 Leichen keine anderen,für die Sklerodermie typischen Veränderungen,woraus sich vermuten läßt,daß die PSS auch primär die Lungen befallen kann.

5.2.3. Histologie:Mikroskopisch imponiert eine diffuse Alveolarwandfibrose mit Schwund von Kapillaren und Parenchym.Typisch sind Zysten und Bronchiektasien.Spontanpneumothoraces wurden beschreben. Die Fibrose ist chronisch progredient und geht öfter in das Bild einer Lungenadenomatose über.(M o r a w e t z (102)).Auch wird der Übergang der Veränderungen in ein Alveolarzellkarzinom diskutiert.(zitiert bei S c h u l z (135))

5.2.4. Klinik:Die Erkrankung beginnt mit Müdigkeit,Fieber, Raynaud-Symptomatik,Hautveränderungen und macht Beschwerden,die den jeweiligen Organveränderungen entsprechen.
Neben allgemeinen Entzündungszeichen,Anämie und Leukopenie,kann man in etwa 30 bis 50 % positive Rheuma- und Antinukleäre Faktoren nachweisen.(B a n d i l l a (4))

5.2.5. Vorkommen:Über die Häufigkeit gibt es keine zuverlässigen Angaben,jedoch handelt es sich um eine sehr seltene Erkrankung.Das Verhältnis von weiblichen zu männlichen Kranken wird mit 2:1 bis 4:1 angegeben. Bevorzugtes Alter ist das 3. bis 5. Lebensjahrzehnt.

5.2.6. Therapie:Neben physikalischer Therapie werden EDTA, Corticosteroide,Zytostatika und D-Penicillamin angewendet.Der Grad der Wirksamkeit dieser Medikamente ist umstritten.
Prognose:Die PSS hat insgesamt eine schlechte Prognose, jedoch gibt es öfter protrahierte Verläufe.
M e d s g e r (zitiert bei B a n d i l l a (4)) berichtet über 358 Fälle.Ein Jahr nach Diagnosestellung waren noch 70% der Patienten am Leben,nach 7 Jahren noch 35%. Beim Nachweis einer Nierenbeteiligung ist die Prognose am ungünstigsten,hier lag die Überlebenszeit fast immer

unter einem Jahr.Das Auftreten einer Lungenbeteiligung verschlechterte die Prognose gegenüber den anderen Erkrankten nicht.Ältere Männer hatten eine weitaus kürzere Überlebenszeit als jüngere Frauen.Wie bereits oben erwähnt,konnte eine wesentliche Beeinflußung der Prognose durch eine Therapie nicht sicher nachgewiesen werden.

5.2.7. Eigene Fallbeschreibung:

Patientin:Edeltraut F. (19.08.33) Archiv-Nr.:1230/75

Anamnese:Die Sklerodermie war bei der Patientin seit 1948 bekannt.Seit 1966 pathologischer Röntgenbefund der Lungen,der sich seither kaum verschlechtert hatte. Frau F. klagte über Belastungsdyspnoe,mäßigen Appetit und leichtes Frieren.Wegen einer Veränderung des Röntgenbefunds der Lungen,Einweisung ins ZKH Gauting im Jahr 1975.

Status:Die Patientin ist mager und blaß,hat ein Maskengesicht mit spitzer Nase und schmalen Lippen.Mund kaum beweglich.Deformierung und Atrophie aller Finger.Trommelschlegelfinger und Uhrglasnägel.Uhrglasnägel auch an den Fußzehen.Am ganzen Körper vermehrte Venenzeichnung,ausgeprägte Varikosis.Über beiden Lungen verschärftes Atemgeräusch mit basalem Knisterrascheln.

Lungenfunktion:Geringgradige restriktive Ventilationsstörung mit normaler ESK.(Vitalkapazität 2200 ml - Sollwert 3500 ml)

Röntgen:Thorax:Streifig netzförmige von kranial nach kaudal zunehmende Strukturvermehrung.(siehe Abb.11)
Hände:Fingerendglieder verkürzt,endständige osteolytische Defekte,teils erheblich osteoporotische Bezirke im Bereich der Mittel-und Endphalangen.(siehe Abb.12)
Magenbreipassage:Aufgehobene Faltenstruktur des Ösophagus infolge Weitstellung;spärliche,nicht durchschnürende Peristaltik.(Typisch für Sklerodermie)

Laborbefunde:Alle im Normbereich.Keine Autoantikörper nachweisbar.

Bronchoskopie:Erhebliche Einengung des Bronchialsystems.Keine Biopsie entnommen.

Absaugmaterial:Enthielt eitrigen Schleim mit Bronchusepithelien,Alveolarphagozyten (mit Unregelmäßigkeiten) und mäßig atypische Plattenepithelien.-Bei der Sklerodermie werden die starren Lungenstrukturen oft von den beschriebenen atypischen Zellelementen besetzt, bis zum Grad der Lungenadenomatose,die hier aber noch nicht vorliegt.

Das protrahierte Krankheitsgeschehen bei Frau F. läßt keine zuverlässigen Angaben über den weiteren Verlauf machen.

5.2.8. Wie oben bereits erwähnt,ist häufig eine genaue Differenzierung zwischen einzelnen Kollagenerkrankungen nicht möglich,da es Übergänge und Mehrfacherkrankungen gibt. Auch bei der PSS kommen solche Übergangs- und Mischformen vor.S h a r p und Mitarbeiter (zitiert bei B a n d i l l a (4)),haben eine Sonderform der PSS beschrieben,die sie mixed connective tissue disease nannten (MCTD).Die Abgrenzung gegenüber der PSS ist von Bedeutung, weil Erkrankte mit MCTD sehr gut auf Steroide ansprechen.

5.3.0. LUPUS ERYTHEMATODES DISSEMINATUS UND LUNGE

Heute wird allgemein anerkannt,daß es sich beim Lupus erythematodes disseminatus (LED) um eine primär infekt-induzierte Autoaggressionskrankheit handelt.
War der LED vor Jahrzehnten noch eine medizinische Rarität,so übertrifft er heute an Häufigkeit etwa die perniziöse Anämie oder die Colitis ulcerosa (S c h n e t z (132)).
Unklar bleibt,ob dafür eine Verbesserung der Diagnostik oder ein Anstieg der Morbidität verantwortlich ist.

5.3.1. Ätiologie:Unklar.Jedoch besteht der Verdacht auf eine virale Genese.In 64% der Fälle wurden hohe Ak-Titer gegen das Epstein-Barr-Virus gefunden.(V o r b a c h (159))
Das Bild der Erkrankung spricht aber nicht für eine limitierte Infektion,sondern für eine Systemerkrankung mit autonomer Progressionstendenz.Familiäre Erkrankungshäufungen deuten auf eine genetische Komponente hin.

Pathogenese:Entscheidendes immunpathologisches Merkmal ist das Auftreten von Antinukleären Faktoren (ANF),also Autoantikörpern gegen Nukleoproteide von Zellkernen oder DNS.Zirkulierende Immunkomplexe führen nach dem Prinzip der Immunreaktion Typ III zu einer Gefäßschädigung und zu einem entzündlichen extravaskulären Infiltrat.Die Immunkomplexe können sich überall in der Gefäßbahn niederschlagen und Läsionen herbeiführen.Es werden vor allem kleine Arterien und Arteriolen befallen.
Charakteristisch sind Fibrinoideinlagerungen,die zu der Bezeichnung Zwiebelschalenarteriitis Veranlassung gegeben haben.Im Gegensatz zur Panarteriitis nodosa sind Nekrosen und Thrombosen selten.

5.3.2. Organbefall und Histologie:Alle Organe können mit wechselnder Bevorzugung beteiligt sein.In der Haut bilden sich rote,umschriebene Herde mit atrophischem Zentrum,sowie Infiltrationen und Hyperkeratose in der Peripherie.
Daneben werden oft Gelenke,Niere,Herz,Gastrointestinaltrakt,ZNS,Pleura und Lunge betroffen.

Neben einer Pleuritis exsudativa,finden sich häufig röntgenologisch Streifenatelektasen als Ausdruck einer Angiitis und seltener eine diffuse Lungenfibrose,aus der zuletzt eine Wabenlunge resultieren kann.
S c h n e t z (132) berichtet über 52 LED-Patienten, von denen 39 (75%)pleuropulmonale Krankheitsmanifestationen aufwiesen.26 zeigten rezidivierende Pleuraergüsse, 13 typische Plattenatelektasen und 19 (38%) pulmonale Infiltrate.
Die vaskulären Veräderungen führen über eine Alveolitis zu einer,in der Regel eher diskreten Lungenfibrose.

5.3.3. Laborbefunde:Nachweis von antinukleären Faktoren
Allgemein entzündliche Zeichen (z.B. BSG)
Leukopenie,Thrombopenie,Anämie
positiver Rheumafaktor
Nachweis von LE-Zellen
Absinken des Komplementtiters im Serum
Falsch positive Luestests
(keiner der Befunde ist für die Erkrankung spezifisch)

Klinik:Allgemeines Krankheitsgefühl,Gewichtsabnahme, Fieberschübe.Intermittierender Krankheitsverlauf mit Beschwerden je nach Organbefall.

5.3.4. Therapie:Da angenommen wird,daß sich die latente Erkrankung unter Belastung erst manifestiert oder es erneut zu einem akuten Schub kommt,sind Sonnenbestrahlung,sowie alle psychischen und physischen Belastungen möglichst zu meiden.
Corticosteroide sind absolut indiziert bei Myokarditis, Pleuritis,Befall des ZNS oder ausgeprägten Blutbildveränderungen.
Der Einsatz von Immunsuppressiva wie Cyclophosphamid (Endoxan) oder Azathioprin(Imurek) wird hier im Gegensatz zur Sklerodermie allgemein als effektvoll angesehen.

Prognose:Die Erkrankung verläuft intermittierend,aber insgesamt progredient.Durch eine,den jeweiligen Stadien gut angepaßte Therapie,läßt sich oft eine Verlangsamung der Progredienz erreichen.Genaue Untersuchungen liegen nicht vor.

5.3.5. Eigene Fallbeschreibung:

Patientin:Anna H.(9.3.17) Arch-Nr.: 2514/74

Anamnese:Der LED war bei Frau H. bereits 1956 bekannt. Röntgenologisch wurde 1962 eine Zystenlunge diagnostiziert.1974 kam die Patientin ins ZKH Gauting wegen Ruhedyspnoe und rezidivierender nächtlicher Hustenanfälle.

Status:57-jährige Patientin in einem stark reduzierten Zustand.An den Streckseiten beider Unterschenkel multiple bis pfenniggroße,rundliche,blaßrote,schuppende Herde. Lungengrenzen kaum atemverschieblich.Verschärftes Atemgeräusch und Reiben über beiden Unterfeldern.

Röntgen:Von kranial nach kaudal zunehmende ,scharf gezeichnete retikuläre Strukturvermehrung mit,bis markstückgroßen,zystischen Aufhellungen in beiden Unterfeldern(Siehe Abb. 13,Thorax).

Lungenfunktion:deutliche restriktive Ventilationsstörung

Bronchoskopie:Nicht durchgeführt.

Laborbefunde:BSG 85,129/Erhöhung der Alpha-2- und Gamma-Globuline/Positiver Rh-Faktor/Nachweis antinukleärer Faktoren/

Behandlung:Inhalation,Atemgymnastik,Bisolvon, 10 mg Ultralan täglich,2x1 Imurek pro Tag
Unter dieser Therapie trat noch in der Klinik eine deutliche subjektive und objektive Besserung des Lungenbefundes ein. Anstieg der Sauerstoffsättigung des Blutes, Bsg 33,50. Keine Veränderung des Lungen-Röntgenbefundes.

Es handelt sich hier um einen sehr lange verlaufenden LED mit über Jahre nur geringer Progredienz. Der seit 12 Jahren pathologische Lungenbefund machte der Patientin erst in jüngster Zeit Beschwerden,die sich durch obige Therapie vorerst weitgehend beheben ließen.

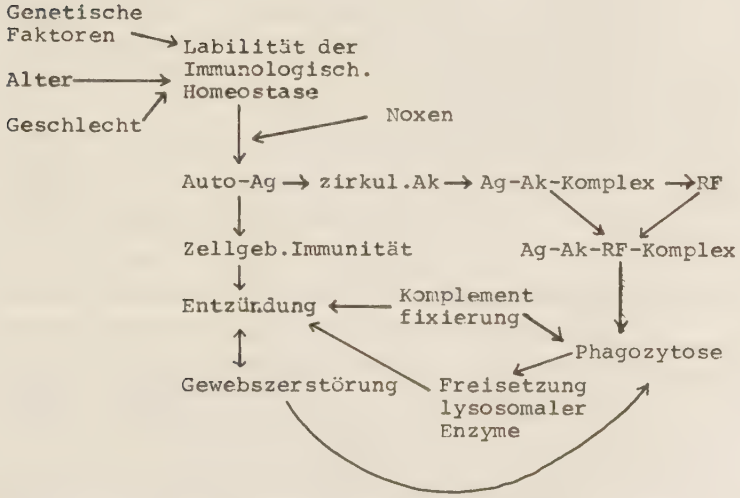
5.4.0. Rheumatoide Arthritis (RA) und Lunge

Die rheumatoide Arthritis bzw. primär chronische Polyarthritis (PCP) wird heute nicht mehr zu den Kollagenosen im engeren Sinn gerechnet (S c h m i d t (131)). Trotzdem wird sie hier abgehandelt, weil:

- -sich Kollagenosen und PCP oft ähneln
- -Übergangsformen zwischen Kollagenosen und PCP möglich sind
- -für die Therapie und Prognose die Abgrenzung der RA gegenüber den Kollagenosen wichtig ist.

5.4.1. Ätiologie: Ungeklärt. (V.a. genetische Faktoren, Noxen)

Pathogenese: Sehr wahrscheinlich sind Autoimmunreaktionen für Verlauf und Manifestation der Erkrankung verantwortlich.
Schema von W. M ü l l e r (104):



5.4.2. Organbefall: Die Leitsymptome sind arthritische Beschwerden mit teigigen Weichteilschwellungen und Morgensteifigkeit, meist beginnend an den Fingergrund-und Mittelgelenken. Extraartikuläre Veränderungen manifestieren sich an Herz, Niere, Auge, ZNS, Gefäßbindegewebe und Lunge.

In der Lunge kommen vor:
-Rheumaknoten
-Pleuraergüsse
-fibrosierende Alveolitiden

W a l k e r und W r i g h t haben 1969 (163) bei 1,6% der an PCP Erkrankten eine fibrosierende Alveolitis gefunden,welche nach S c a d d i n g (124) bei Männern häufiger als bei Frauen vorkommt.Wahrscheinlich ist auch hier,wie bei den Kollagenosen,die Fibrose eine Folge der vaskulären Veränderungen.
Über eine andere Lungenveränderung,nämlich die rheumatoide Pneumokoniose (Caplan-Syndrom) wird später berichtet.

5.4.3. Laborbefunde:Der positive Rheumafaktor ist trotz hoher diagnostischer Aussagekraft kein obligates serologisches Begleitphänomen der PCP.In ca. 20 bis 30% ist die RA seronegativ.Andererseits findet man bei den Kollagenosen in bis zu 30% positive Rheumafaktoren.Die Rheumafaktoren sind Autoantikörper (7-S und 19-S-Antigammaglobulinfaktoren),die mit körpereigenem 7-S-Gamma-G-Globulin reagieren und so Ag-Ak-RF-Komplexe bilden.
Antinukleäre Faktoren (ANF) kann man in 15% der Fälle nachweisen.(S c h m i d t (131))
Welche Befunde noch typisch sind und zu einer Differentialdiagnose zu anderen Erkrankungen (z.B. Kollagenosen) beitragen,ist in der einschlägigen Literatur erschöpfend behandelt.

5.4.4. Vorkommen:Die RA ist wesentlich häufiger als die Kollagenosen.Deswegen behandlungsbedürftig ist etwa 1% der Bevölkerung.Die Erkrankung kann in jedem Lebensalter auftreten,bevorzugt im 4. und 5. Lebensjahrzehnt.Das Verhältnis von betroffenen Frauen zu Männern liegt bei 3:1.
Da eine familiäre Häufung erkennbar ist,wird eine genetische Prädisposition angenommen.Exogene Faktoren (Strahlen,Infektionen,...) führen dann vermutlich zur Krankheitsmanifestation.

5.4.5. Therapie:Salicylsäurederivate,Indometacin,d-Penicillamin,Chloroquin,Glucocorticoide,...
Durch Injektion von hohen Dosen Cortison wurden drama-

tische Besserungen bei PCP erzielt.(W e l h ö n e r (169))Inwieweit Steroide das Entstehen einer Polyarteriitis nodosa (PN) fördern,kann nicht sicher beantwortet werden.Ein Anstieg dieser Fälle,seit Einführung des Cortisons in die Rheumatherapie,ist erkennbar.

5.4.6. Verlauf und Prognose:In 15% schwerer Verlauf(Siechtum, Verkrüppelung).In 15% Remission.70% liegen zwischen diesen Extremen.
Beim Einzelnen ist zu Beginn der Erkrankung keine Aussage über den weiteren Verlauf möglich.Eine Frühbehandlung verbessert die Langzeitprognose.
Die Betroffenen haben gegenüber der restlichen Bevölkerung eine etwas kürzere Lebenserwartung,die aber als Folge von Begleiterkrankungen zu werten ist.
(PCP-Erkrankte neigen verstärkt zu Infektionen)

5.4.7. Caplan-Syndrom:Wurde 1953 von Anthon C a p l a n erstmals beschrieben.Es handelt sich um die Kombination einer PCP mit einer Staublungenerkrankung (Silikose).
Diese Erkrankung gibt es nicht nur bei Kontakt mit Kohlestaub,sondern auch durch Asbest-,Keramik- oder Goldstaub.
Es bildet sich eine fibrosierende Lungenerkrankung mit Rundherden aus.Diese bestehen nicht aus spezifischem Entzündungsgewebe,sondern aus Kollagen um ein nekrotisches Zentrum,umgeben von Lymphozyten,Plasmazellen,sowie pallisadenartig angeordnete Epitheloidzellen.(M o r a w e t z(102))
Ein ursprünglich von C a p l a n angenommener Zusammenhang mit der Tuberkulose wurde wieder verworfen.

Vermutete Pathogenese:Durch phagozytierte Quarzkristalle kommt es zu einer Schädigung der Zelle,deren Bestandteile dann als Antigen wirksam werden und zur Bildung von Auto-Ak und zu Granulomen führen.Es handelt sich also um eine immunologisch bedingte Störung,mit Neigung zur Ausbildung rheumatischer Gewebsveränderungen bei Silikose.

5.4.8. Eigene Fallbeschreibung:

Patientin:Philomena L.(10.6.33) Archiv-Nr.:1361/75

Anamnese:1960 Beginn schwerer rheumatischer Beschwerden mit gleichzeitiger Pleuritis exsudativa links.Seither mehrmals in Rheumafachkliniken behandelt worden.Die PCP ist nachgewiesen.Keine Beschwerden von Seiten der Lunge. Bei einer Röntgenuntersuchung 10/75 erstmals pathologischer Lungenbefund aufgefallen.11/75 Einlieferung ins ZKH Gauting.

Laborbefunde:RF +++/CRP +++/ASL 0/ANF +/BSG 23,48/ Elpho 1,45,4,11,11,28/alle anderen Werte im Normbereich

Lungenfunktion:Mittelgradige restriktive Ventilationseinschränkung.

Röntgen:Von kranial nach kaudal zunehmende,grobe fleckigretikuläre,zum Teil konfluierende,verwaschene Zeichnungsvermehrung.(siehe Abb.14)

Bronchoskopie:Bei einer Probeexzision aus der Schleimhaut dand sich ein Epitheloidzellgranulom.(Da eine Tb ausgeschlossen werden kann,spiegelt der Befund wohl eine rheumatische Erkrankung wider.)
Von einer perbronchialen Lungenbiopsie wurde wegen des außerordentlichen Gefäßreichtums bei Frau L. abgesehen.

Es wurde zwar bioptisch keine Lungenfibrose nachgewiesen, jedoch ließ sich diese mit größter Wahrscheinlichkeit aus Röntgen- und Lungenfunktionsbefund ableiten.

5.5.0. POLYMYOSITIS;DERMATOMYOSITIS UND LUNGE

Auch hier liegt eine Multisystemerkrankung vor.Durch eine Vaskulitis mit perivaskulärer Infiltration kommt ea zur entzündlichen Degeneration von Muskeln,Haut und anderen bindegewebigen Organen.
Sehr oft treffen Polymyositiden mit einem malignen Tumor zusammen.Ein Patient mit einer Polymyositis,die sich erst nach dem 50. Lebensjahr manifestiert,hat mit 50%iger Wahrscheinlichkeit einen malignen Tumor (S c h u l z(134))
Häufig sieht man eine Polymyositis auch mit Sklerodermie oder PCP vergesellschaftet.(H a r t m a n n(58))

5.5.1. Ätiologie:Ungeklärt
Bei einem Teil der Patienten besteht der Verdacht auf eine Autoimmunisierung gegen körpereigene Tumorantigene.

Pathogenese:Es wurde eine Immunreaktion gegen gewisse polysaccharidhaltige Antigene von körpereigenen Tumoren nachgewiesen.Auch bei Nichtauffinden eines Tumors wird ein autoimmunologischer Prozess angenommen(M a c k a y(88)).

5.5.2. Organbefall und Histologie:Multisystemerkrankung.
Eine Lungenbeteiligung kommt sehr selten vor.Histologisch erkennt man degenerative Veränderungen des Bronchialepithels,eine Fibrose der Alveolarwandungen und interstitielle Infiltrate aus Lymphozyten und Plasmazellen.
Der Umbau bis zum Endstadium einer Honigwabenlunge wurde beschrieben.(M o r a w e t z(102)).
Laborbefunde:Die Kreatinphosphokinase (CPK) ist fast immer erhöht und so der empfindlichste Indikator.
Häufig findet man auch LDH und Transaminasen über die Norm erhöht.(S c h u l z(134)).

5.5.3. Klinik:Muskelschwäche und Schmerzen vor allem an Schultergürtel,Oberarmen,Beckengürtel und Oberschenkeln.
Arthralgien,Raynaud-Symptomatik.
Violettes Erythem und Teleangiektasien der Haut.

5.5.4. Vorkommen:Die Erkrankung ist sehr selten.Die jährlichen Neuerkrankungen werden auf 5/Million Einwohner geschätzt.
20% der Betroffenen sind jünger als 15 Jahre,60% zwischen 30 und 60 Jahre alt.

Das Verhältnis von erkrankten Männern zu Frauen wird mit 2:1 angegeben.(P e a r s o n(114)).

5.5.5. Therapie:Corticosteroide sind die Mittel der Wahl. Wichtig ist eine hohe und genügend lange Dosierung. Gute Ergebnisse werden auch vom kombinierten Einsatz von Steroiden und Zytostatika berichtet.(S c h u l z(134)) Bei Steroidunverträglichkeit alleinige Anwendung von Zytostatika.
Prognose:In einem großen Teil der Fälle kann durch die beschrieben Therapie ein Stillstand des Prozesses erreicht werden.Es kommen aber auch immer wieder Fälle vor,die auf keine Behandlung ansprechen.Bei Tumorpatienten richtet sich die Prognose in erster Linie nach Art und Stadium der Geschwulsterkrankung.

Eigene Erfahrungen über Lungenbeteiligung bei Dermatomyositis liegen nicht vor.

5.6.0. SJÖGREN SYNDROM UND LUNGE

Beim Sjögren Syndrom handelt es sich um die Kombination einer PCP (oder Kollagenose)mit dem sogenannten Sicca-Syndrom.

5.6.1. Ätiologie:Ungeklärt

Pathogenese:Es besteht der Verdacht,daß (auto-)immunologische Sekundärphänomene(insbesondere zelluläre Immunreaktionen (V o r l ä n d e r(161)) für die Erkrankung verantwortlich sind.
Es wurden Ak gegen Zytoplasma-Ag von Speicheldrüsen nachgewiesen.(B e r t r a m(11)).

5.6.2. Organbefall und Histologie:Es kommt zu einer Keratokonjunktivitis sicca(Xerophthalmie) und zu einer abnormen Trockenheit der Mundhöhle (Xerostomie).Alle Drüsen des Körpers(Pankreas,Magen,Vagina,Haut) können in wechselnder Kombination chronisch entzündet und zunehmend atrophisch werden.(S i e g e n t h a l e r(139),H a r t m a n n (58)).
V a u g h a n(157)e.a. stellten fest,daß eine Lungenbeteiligung weitaus häufiger ist,als ursprünglich angenommen.Sie berichten über 343 Patienten mit einem Sjögren-Syndrom,von denen 31 (9%) eine Lungenbeteiligung aufwiesen.Es wurden rezidivierende Pneumonien,interstitielle lymphozytäre Infiltrate und diffuse interstitielle Fibrosen gefunden.Die Pneumonien sind auf einen Befall der trachoebronchialen Schleimdrüsen zurückzuführen.(M e y e r - S y d o w (94)).

5.6.3. Versiegen der Sekretion von Speichel- Tränen- und Talg-Drüsen.Seltener kommt auch ein Versiegen der Schweißdrüsen oder eine Achylie vor.
Veränderungen hervorgerufen durch PCP oder Kollagenose.
Laborbefunde:Es finden sich häufig positive RF oder ANF.
Typisch sind außerdem Panzytopenie,Hypergammaglobulinämie und beschleunigte BSG

5.6.4. Vorkommen:Betroffen werden v.a. Frauen im Klimakterium.

5.6.5. Therapie:Richtet sich nach der jeweiligen Kollagenose.
Ansonsten symptomatische Therapie.(z.B.künstlicher Speichel).

Prognose:Die Krankheit verläuft meist gutartig und nicht lebensbedrohend.(V a u g h a n (157)).

5.6.6. Eigene Fallbeschreibung:

Patientin:Maria H.(13.3.17) (1977)

Anamnese:Die Patientin klagt seit Jahren über mangelnden Tränenfluß,einen sehr trockenen Mund,Raynaud-Symptomatik an den Händen und Kniegelenksbeschwerden.Die linke Parotis wurde 1976 entfernt,da sie immer stärker anschwoll.(Befund:Myoepitheliale Sialadenitis;findet ma u.a. auch beim Sjögren-Syndrom.)Eine alte Tbc war ohne Bakterienausscheidung.

Status:Infiltrationen der Gesichtshaut wie beim LED. Poikilodermie beider Unterschenkel.Leicht vergrößerte Leber.

Laborbefunde:BSG 63,99/Elpho 38,3,10,16,33/ANF +/ IgG 3047(800-1800)/IgA 884(90-450)/IgM normal/RF +/

Lungenfunktion:Geringe Restriktion

Röntgen:Thorax vom:

-3.11.76:Geringe streifige Zeichnungsvermehrung der UFs.

-29.12.76:Zunahme der Verschattungen im rechten UF und rechts infraclaviculär.Linkes UF getrübt.(siehe Abb.15)

-24.1.77:Weitere Zunahme der Infiltrationen an obigen Stellen.

-18.2.77:Nach Behandlung mit Prednison geringe Abnahme der Veränderungen.(siehe Abb.16)

Perbronchiale Lungenbiopsie:(PE aus rechtem Oberlappenostium)Die Bronchusschleimhaut zeigt zum Teil atrophische Schleimdrüsen mit stellenweise dichten Rundzellinfiltraten und Epitheloidzellgranulomen.

Beurteilung:Chronische Bronchitis mit besonderer Beteiligung der Schleimdrüsen.Veränderungen diesre Art können beim Sjögren-Syndrom vorkommen.

5.7.0. PERIARTERIITIS NODOSA (PN) UND LUNGE

Sie ist eigentlich eine Panarteriitis,da alle Anteile der Gefäßwand in den Prozess einbezogen werden.Der Begriff Periarteriitis und die Symptome der Erkrankung wurden 1866 erstmals von K u s s m a u l und M a i e r beschrieben(78).Später arbeitete v.a. Z e e k an der experimentellen Erforschung der PN (183),(184),(185).

5.7.1. Ätiologie:Unklar.Jedoch wird gehäuft ein positives Australia-Antigen nachgewiesen.(V o r l ä n d e r(160)). Auch Amphetamin steht als auslösender Faktor im Verdacht.(M e i e r - S y d o w(94)).
Pathogenese:Es wird eine Typ-III-Reaktion nach C o o m b s und G e l l angenommen.Durch immunhistologische Untersuchungen konnte man Immunglobulineinlagerungen in befallenen Arterienwänden nachweisen.(Mc C o m b s(90)). Im Experiment führt die Injektion von löslichen Immunkomplexen und RF nicht nur nur nur zur Arteriitis,sondern auch zu Thrombosen,wie sie aus der Klinik der PN gut bekannt sind.

5.7.2. Organbefall und Histologie:Niere,Herz und Abdominalorgane (70-90%)/periphere Nerven (60%)/ZNS 30%/Lungen (25%)/ Skelettmuskelbeteiligung ist häufig,wird aber meist erst in Spätstadien angetroffen.Selten sind Hautmanifestationen. (H a r t m a n n(58),O t t o(110))
Histologisch finden sich entzündete Arterien in verschiedenen Stadien mit Bildung von Aneurysmen,Thrombosen und Rupturen(G e r g e l e y(44)),sowie eosinophile und neutrophile Granulozyten neben entzündlichen Granulomen in der Umgebung der Gefäße.
R o s e(121) hat 1957 ein Krankheitsbild "Polyarteriitis mit Lungenbeteiligung" abgetrennt und hier eine enge Beziehung zur Wegenerschen Granulomatose (WG) gesehen.
-PN ohne Lungenbeteiligung:Entzündung der großen muskulären Arterien nahe ihrer Bifurkationsstellen.
-PN mit Lungenbeteiligung:Entzündung kleinerer Arterien mit Blut- und Gewebseosinophilie,kein Asthma.

5.7.3. Klinik:Männer zu Frauen wie 3 zu 1.Beginn im mittleren Lebensalter,Schleichend oder akut,mit Fieber,Gewichtsverlust und Schmerzen in den betroffenen Gefäßbezirken.

Befunde:Granulozytose,u.U. Eosinophilie,Vermehrung der Gammaglobuline.Sucht man nach immunologischen Abnormitäten,so erhält man fast immer negative Resultate:

-Immunglobulinfraktionen im Normbereich
-Serumkomplementspiegel meist erhöht(oder im Normbereich)
-kein Nachweis zirkulierender ANF

(Mc C o m b s(90)).

5.7.4. Therapie und Prognose:Therapie der Wahl ist die Langzeitbehandlung mit Steroiden.Auch Versuche mit Zytostatika brachten Erfolge.
Da man das genaue Ausmaß der Arteriitis schlecht bestimmen kann und wegen der zahlreichen Komplikationsmöglichkeiten ist eine Prognose schwierig zu erstellen.Es gibt sehr rasche und auch unerwartet lange Verläufe,gelegentlich sogar Heilungen.(G e r g e l y(44)).

5.7.5. Eigene Fallbeschreibung:

Patientin:Helene K.(5.4.13) Arch.-Nr.:3070/75

Anamnese:Seit 1965 zunehmende Belastungsdyspnoe,heftiger Husten,rezidivierende Thrombophlebitiden(deshalb Marcumarisierung).Seit 11/74 zunehmend Leistungsabfall, Schwäche,Atenot,Gewichtsabnahme,Fieber.Da sich unter antibiotischer Behandlung keine Besserung zeigte,2/75 Einweisung ins ZKH Gauting.

Laborbefunde:BSG 85,133/Leuko 11000/4% Eos/
Elpho 38,7,15,11,29/CRP +/RF 0/ANF 0/spez.Ak gegen Gefäßendothel schwach +/IgG 1900(800-1800)/IgA normal IgM 60(70-280)/Hb 10,3/

Lungenfunktion:geringe restriktive Ventilationsstörung

Röntgen:In beiden Oberfeldern streifig-feinfleckig-retikuläre Strukturvermehrung mit großen zystischen Aufhellungen.In beiden Ufs milchige Trübung mit retikulärer Strukturvermehrung und kleinzystischen Andeutungen.Herz aortal konfiguriert.(siehe Abb.17)
Nach Cortisonbehandlung zeigte sich eine deutliche Rückbildung der Verschattungen beider Unterfelder.

Lungenbiopsie:13.2.75:"chronische Bronchitis"
24.2.75:"Vaskulitis in verschiedenen Stadien mit sektorenförmigen Rundzellinfiltraten.(paßt zur PN).

Muskelbiopsie: (649/75) Eine kleine Arterie enthält auf einer Seite ein dichtes Rundzellinfiltrat, hauptsächlich aus Lymphozyten bestehend. Die Muskulatur der Arterie ist auf der dem Infiltrat zugewandten Seite etwas ödematös aufgelockert. (Siehe Abb. 18 und 19)
Beurteilung: Subakute Periarteriitis. (paßt in den Kreis der Panarteriitis nodosa.

Augenhintergrund: Fundus hypertonicus

EKG: Zeichen einer schweren Koronarinsuffizienz.
(Patientin klagte über pektanginöse Beschwerden)

Behandlung: Colfarit als Dauertherapie zur Thrombose prophylaxe. 40mg Ultralan pro Tag in fallender Dosierung bis zur Erhaltungsdosis von 5mg Ultralan pro Tag.

Aus Anamnese und Befunden konnte die Diagnose "Periarteriitis nodosa mit Lungenbeteiligung" mit großer Wahrscheinlichkeit gestellt werden.

5.8.0. Hypersensitivitätsangiitis

Sie ist eine allergische Reaktion auf Imunsera, Arzneimittel, Bakterien oder auf Allergene. Durch das Arthusphänomen sind Gefäßschäden praktisch aller Organe möglich. Jedoch befinden sich hier die entzündlichen Veränderungen der kleinen Arterien und Venen alle im gleichen Stadium, im Gegensatz zu allen anderen Vaskulitiden. Eine harmlos erscheinende Arzneimittelüberempfindlichkeit kann in eine fulminate Angiitis übergehen, die in kurzer Zeit zum Tode führt.(G e r g e l y (44), M e i e r-S y d o w (94))

5.9.0. Folgende Erkrankungen , die auch in den Kreis der Vaskulitiden gehören, haben im allgemeinen keine pulmonalen Manifestationen:

- Riesenzellarteriitis
- Morbus Takayasu
- Atrophische maligne Papulose
- Schönlein-Henoch-Syndrom
- Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura Moschcowitz

5.10.0. WEGENERSCHE GRANULOMATOSE (WG)

Die WG gehört zu einer Gruppe von Erkrankungen,bei denen Granulombildung die Gefäßentzündung begleitet. Hier ist die Lunge das bevorzugte und oft sogar das einzige Organsystem,das betroffen wird.W e g e n e r (164),(165),(166) beschrieb die nach ihm benannte Erkrankung erstmals 1939 (165) als eine selbstständige Einheit mit der Trias:

-rhinogenes Granulom der oberen Atemwege
-generalisierte,nekrotisierende Vaskulitis
-herdförmige Glomerulitis mit Thrombose einzelner glomerulärer Schlingen

K l i n g e r bezeichnete die WG 1931 als eine der Grenzformen der Periarteriitis nodosa.(zitiert bei V a l c h a r(156)).Mit dieser wird sie auch heute noch verwechselt und deshalb vermutlich seltener diagnostiziert,als sie eigentlich vorkommt.Schließlich wurde von C a r r i n g t o n und L i e b o w (22) eine die Nieren aussparende Form der Wg beschrieben.

5.10.1. Ätiologie:Unbekannt
Pathogenese:Für die granulomatöse Entzündung ist v.a. eine zelluläre Immunreaktion (Typ IV) verantwortlich. Ein Arthus-Phänomen ist auch beteiligt: So wurden bei der WG in glomerulären Läsionen Typ-III-Immunkomplex-Ablagerungen sowohl durch Immunofluoreszenz(F a u c i(36)) als auch durch das Elektronenmikroskop(H o r n(65)) nachgewiesen.Es ist denkbar,daß die Immunkomplexe selbst als Fremdkörper wirkend,eine zelluläre Abwehrreaktion hervorrufen.(K i r k p a t r i c k (76)).

5.10.2. Organbefall und Histologie:F a u c i und W o l f f(36) berichteten 1973 über 18 Patienten mit WG.Bei zehn lag eine Lungenbiopsie vor:7 zeigten nekrotisierende Granulome und Vaskulitis,bei 3 konnten nur Granulome nachgewiesen werden.
An Lungenveränderungen kommen vor:

-einzelne oder multiple Rundherde,häufig mit zentralem Zerfall.
-wandernde pneumonische Infiltrationen
-fibrosierende Alveolitiden (selten)

(V a l c h a r (156)

Laut L i e b o w (84)ist die sogenannte dekapitierte WG (ohne Nierenbeteiligung)bedeutend häufiger als die generalisierte Form: 84 zu 24 Fälle.
Histologisch handelt es sich typischerweise um eine nekrotisierende Vaskulitis der mittleren und kleinen Gefäße mit einem ausgedehnten Granulationsgewebewall. Die Granulome zeigen Zerfallstendenz und es können sich Abszesse mit sekundärer Infektion und Sepsis ausbilden. (V a l c h a r(156))

5.10.3. Klinik:Beschwerden im Bereich der oberen Luftwege, Husten,Dyspnoe,"Brustschmerzen",blutiger Auswurf,Fieber.
Befunde:BSG beschleunigt;häufig Leukozytose,selten Eosinophilie.Erhöhtes Serum-IgA.Nachweis von Immunglobulin und Komplement in der Lunge möglich.(B a u m a n n(6)).

5.10.4. Vorkommen:Man findet sehr widersprüchliche Angaben in der Literatur.Erkrankungen kommen in jedem Alter vor.
Therapie:Den besten Erfolg,das Geschehen aufzuhalten hat man mit einer Kombination von Kortikoiden und Zytostatika.(V a l c h a r (156)).
Verlauf und Prognose:Die Krankheit beginnt im oberen Respirationstrakt,dann folgt die Lungengranulomatose und u.U. eine generalisierte Vaskulitis.(H a r t m a n n (58)).Der Befall der Niere führt zu einer progredienten Glomerulonephritis mit unaufhaltsamer Niereninsuffizienz. (B e c k (7)).Die generalisierte Form der WG endet in der Regel tödlich,bei 93% der Patienten innerhalb von 2 Jahren.Häufig sieht man akute Verläufe von wenigen Wochen oder Monaten.B a u m a n n (6) gibt die mittlere Überlebenszeit mit 5 Monaten an.Die Prognose der limitierten Form ist bedeutend besser.(L i e b o w (84)).
Im ZKH Gauting wurden von 1973 bis 1976 zwei Fälle einer WG diagnostiziert.Beide Male handelte es sich um die generalisierte Form.
Über einen Patienten wird ausführlich berichtet:

5.10.5. Eigene Fallbeschreibung:
Patient:Rudolf T.(2.10.27) Arch.-Nr.:800/76
Anamnese:Seit November 1975 litt Herr T. an einerhart-

näckigen Rhinitis mit erheblicher Borkenbildung.Es folgten zunehmende Schwäche,Arthralgien,Frösteln und Fieber.Eine Probebiopsie der Nasenschleimhaut ergab eine entzündliche Hyperplasie,die sich auch durch Cortisongabe nicht restlos ausheilen ließ.
Für die Erkrankung wurde die lange Verwendung von quecksilberhaltigen Stoffen(Fusoral=Saatmittel in der Landwirtschaft) verantwortlich gemacht.
Ab August stellten sich zusätzlich Hämoptysen ein,die zur Aufnahme des Patienten ins ZKH Veranlassung gaben.
Röntgen:Thorax vom 27.8.76:Intensive,eher homogene Verschattung im Bereich des linken Oberfeldes mit streifiger Hilusverbindung(siehe Abb.20).
Thorax vom 7.9.76:Rückbildung der Verschattung im linken Oberfeld.Nun diffus-feinfleckig-retikuläre Aussat in beiden Lungen,am stärksten in den Mittel-und Unterfeldern,rechts stärker als links ausgeprägt.(siehe Abb.21).
Laborwerte:BSG 68,109/leuko 14500 mit 5% Eos/Elpho 38,4, 15,14,29/IgG auf 2310 erhöht,IgA und IgM im Normbereich/ Latex-RF +/Latex-LE 0/ANF 0/Farmerlungen-Präzipitine 0/ Ak gegen Gefäßendothel schwach +/ ANF 0/
Im Verlauf des Klinikaufenthaltes zeigten sich Proteinurie und Mikrohämaturie.Das Kreatinin stieg von Normalwerten auf 3,2 mg%.Schließlich entwickelte sich eine deutliche Anämie.
Perbronchiale Lungenbiopsie:(2479/76) Einzelne Alveolen mit fibrinösem Exsudat und verstärkter Desquamation von Alveolarepithelien.Einige eosinophile Granulozyten zu sehen. ...Fibrinthrombus in kleiner Kapillare mit Rundzellen in der Umgebung,wie bei einer allergischen Alveolitis. ...Der Befund spricht für eine fibrinöse Pneumonie. Verdacht auf Vaskulitis.
Sputum:Geringe Blutbeimengung. ...Leukozyten,darunter einzelne Eosinophile.
Bronchialschleimhaut-Biopsie:Ausgeprägte chronische Bronchitis mit hoher Eosinophilie.

Spätestens jetzt wurden trotz nicht typischer Histologie die Krankheiten Goodpasture-Syndrom und Wegenersche Granulomatose in die differentialdiagnostischen Überlegungen

mit einbezogen.In den Vordergrund des klinischen Bildes trat nun immer mehr die zunehmende Niereninsuffizienz. Deshalb wurde Herr T. in die Medizinische Universitätsklinik überwiesen.
Nierenbiopsie:Nekrotisierende,rasch progrediente Glomerulonephritis mit angedeutet granulomartiger Proliferation von Entzündungszellen.Immunofluoreszenzoptisch konnte eine Antibasalmembrannephritis ausgeschlossen werden.
Therapie:150 mg Prednison pro Tag unter Antibiotika schutz.

Trotz obiger Therapie verschlechterte sich der Zustand des Patienten ständig.Das Kreatinin lag zuletzt bei 9,2 mg%.Herr T. verstarb am 29.9.76 an einem,sich aus einer hochfieberhaften Pneumonie entwickelnden,septischen Schock.

Sektionsergebnis:...Wegenersche Granulomatose Panarteriitis von Lunge und Milz.Glomerulonephritis.

Man sieht hier einen beinahe klassischen Verlauf einer WG.Ob zwischen der Erkrankung und der Exposition mit Fusoral ein Zusammenhang besteht,muß unbeantwortet bleiben.

5.11.0. Allergische Granulomatose (AG) (Churg-Strauss)

Die nach C h u r g und S t r a u s s benannte Erkrankung (26)(27) ist gekennzeichnet durch eine granulomatös-nekrotisierende Entzündung von Arterien und Venen, extravaskulären Granulomen und durch eine hochgradige Blut- und Gewebseosinophilie. Anders als die WG wird die AG besonders bei Patienten mit einem allergischn Hintergrund angetroffen. Die Betroffenen leiden an Asthma. (B a u m a n n (6) F a u c i (37)) Neben der Lunge werden vor allem Myokard, Haut und Nervensystem befallen. Die AG verläuft meist rasch tödlich innerhalb weniger Monate oder Jahre. (Kardiale Dekompensation!)

Zur Differentialdiagnose:

- Die WG tritt in der Regel nicht bei Allergikern auf und zeigt keine solch massive Eosinophilie.
- Bei der Periarteriitis nodosa ist Asthma sehr ungewöhnlich.
- Bei den Löfflerschen eosinophilen Lungeninfiltraten kommt keine Vaskulitis vor.

5.12.0. Lymphomatoide Granulomatose

Bei dieser Erkrankung, die 1972 von L i e b o w und Kollegen (83) beschrieben wurde, handelt es sich um eine lymphoretikuläre Proliferation mit einer nekrotisierenden, granulomatösen Vaskulitis vor allem der Lungen.(F a u c i (37))
Dabei werden neben muskulären Arterien besonders die Venen befallen. (B a u m a n n (6))
L i e b o w berichtet über 74 Patienten, von denen er 40 genauer untersucht hat (83). Bevorzugt ist das "frühe Mittelalter" (ähnlich wie bei der WG). Männer:Frauen = 2:1. Sehr selten sind Kinder betroffen.
Bemerkenswert ist, daß der Prozeß gewöhnlich Lymphknoten, Milz und Knochenmark ausspart. Häufiger beteiligt sind ZNS (23%) und periphere Nerven (15%). Bei etwa 15% der Patienten bildet sich ein polymorphes Lymphom aus.
Die Überlebenszeit ist unter Steroidtherapie länger als bei der Wegenerschen Granulomatose, letzlich ist die Sterblichkeit aber doch hoch.
Eine Spontanremission wurde beschrieben.
(L i e b o w (83))

5.13.0. Hinweise auf eine Kollagenose

Außer der RA gehören die unter dem Oberbegriff "Kollagenosen-Vaskulitiden" beschriebenen Krankheitsbilder sicher nicht zum Alltag eines Arztes. Trotzdem müssen sie differentialdiagnostisch stets in Betracht gezogen werden, vor allem wenn eines oder mehrere der folgenden Kriterien bei einem Patienten angetroffen werden:

- Multipler Organbefall mit entsprechenden Beschwerden (unterschiedliche Kombination, insbesondere Polyarthritis, Nephritis, Karditis)
- Pleuraerguß, eventuell Polyserositis
- Interstitielle Pneumonie, flüchtig oder fibrosierend
- Rundherde, unter Umständen zerfallend
- Veränderungen von Haut und Muskulatur (exsudativ, proliferativ, sklerosierend, kalzifizierend)
- Raynaud-Symptomatik
- starke Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes
- stark erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit, Fieber
- Autoimmunphänomene

(Tabelle nach M e i e r -S y d o w und Kollegen (94))

6.0.0. GOODPASTURE SYNDROM (GPS)

6.1.0. E.W. G o o d p a s t u r e (49) becshrieb das nach ihm benannte Krankheitsbild erstmals im Jahr 1919.Es handelt sich um eine Angiitis der Lungenkapillaren mit einer gleichzeitig rasch progredient verlaufenden Glomerulonephritis und zeigt Verwandtschaft zur Periarteriitis nodosa.(V o r l ä n d e r (161)).
O t t o(110) beschreibt das GPS als pathogenetisches Bindeglied zwischen der reinen Glomerulonephritis auf der einen und der fulminanten pulmonalen Purpura (akute idiopathische Lungenhämosiderose) auf der anderen Seite.

6.2.0.

6.2.1. Ätiologie:Unklar.Da die Lungensymptome meist vorangehen, sucht man den auslösenden Faktor hier.(A s a m e r(2)).
Nach Grippeepidemien durch Influenza-A2-Viren wurden GPS-Erkrankungen beobachtet.(W i l s o n (179)).
Auch stehen organische Lösungsmittel,lacke,Haarspray, Benzindämpfe und Auspuffgase im Verdacht die Erkrankung (bei entsprechender Disposition,u.U. genetischer Art) auslösen zu können.

6.2.2. Pathogenese:In der Niere findet man immunhistologisch die typische lineare Antikörperablagerung an der Basalmembran der Nierenglomerula.(M i s g e l d (97))Auch bei der rasch progredienten Glomerulonephritis ohne Lungenbeteiligung sieht man dieses Bild.Aber nur die Basalmembran-Ak von GPS-Erkrankten weisen eine Kreuzreaktion mit der Basalmembran von Lungenalveolen auf.(A s a m e r(2)).
Jedoch konnten hier noch nie zirkulierende Ak gegen Lunge im Serum gefunden werden.Im Tierexperiment wurden mit "Antilungenserum" glomeruläre und alveoläre Veränderungen wie beim GPS erzeugt.(M i s g e l d (97)).
A s a m e r (2) sieht die immunologische Pathogenese der Lungenveränderungen beim GPS als gesichert an.

6.2.3. Histologie (der Lunge):Beim frischen Schub bietet das Präparat Blutungen in alveoläres Gefüge.Dies liegt v.a. an der besonderen Struktur der Lunge.Bei kapillardefekten in anderen Organen werdenGefäße durch steigenden Gewebsdruck früh komprimiert und die Blutung so gestillt.
Über die den Lungenkapillaren anliegenden Alveolen können

weite Parenchymstrecken vollsickern.(O t t o (110)). Nach überlebten Blutungsschüben steht die intraalveoläre und interstitille Hämosiderose im Vordergrund. Eine Arteriitis in der Lunge spricht gegen die Diagnose Goodpasture-Syndrom.(A s a m e r (2)).

6.2.4. Klinik:Dyspnoe,Hämoptoe,Anämie,Fieber,Hämaturie, Proteinurie.

6.2.5. Röntgen:Beim Blutungschub zeigen sich fleckig-konfluierende,unscharf begrenzte Infiltrate,zunächst v.a. perihilär.
Nach wiederholten Rezidiven kommt es wegen der interseptalen Hämosiderinablagerung zu fleckig-retikulären Verdichtungen.

6.2.6. Differentialdiagnose:Eine Abgrenzung gegen Periarteriitis nodosa,Lupus erythematodes disseminatus oder Wegenersche Granulomatose ist oft schwierig.S c h a c h t e r (122) berichtet über eine 25-jährige Frau mit der Diagnose GPS.Die Patientin überlebte.Vier Jahre später stellte es sich heraus,daß es sich bei der Erkrankung der Patientin um eine WG handlte.Dieser Fall zeigt,daß es sehr schwer ist,die Diagnose von pulmorenalen Syndromen allein auf Grund der klinischen Symptome zu stellen.Sicherheit kann man nur durch die immunhistologische Untersuchung von Nierenbiopsiematerial erhalten.

6.2.7. Therapie:Die Verwendung von Immunsuppressiva ist umstritten.Steroide scheinen nur die pulmonalen Veränderungen günstig zu beeinflußen.Eine oft "dramatische" Besserung der Lungenblutung wurde nach beidseitiger Nephrektomie beobachtet.Jedoch schützt sie nicht in jedem Fall vor Blutungsrezidiven.Auch sind später bei transplantierten Nieren wieder Glomerulonephritiden aufgetreten.(W i l s o n (178)).

6.2.8. Verlauf und Prognose:Das GPS ist vor allem eine Erkrankung jüngerer Männer.Der Altersdurchschnitt liegt bei 28 Jahren.Die mittlere Überlebenszeit beträgt 11 Monate. Bei kürzerem Verlauf überwiegen die pulmonalen-,bei längerem die renalen Komplikationen.Es gibt mitigierte Formen und sehr selten auch komplette Remissionen. (A s a m e r (2)).

6.2.9. Fremdkasuistik: A s a m e r e.a.(2) berichten über sechs Patienten(4 Männer,2 Frauen) im Alter von 18 bis 32 Jahren mit GPS.Drei nicht nephrektomierte Patienten verstarben nach kurzer Zeit an einem Hämoptoe-Rezidiv.Die drei anderen wurden beidseits nephrektomiert.Die Überlebenszeiten lagen bei einem halben bzw. dreieinhalb Jahren.Beim Dritten stellte sich nach 11 Monaten eine Spontanremission ein,mit völliger Symptom-und Beschwerdefreiheit.

Immunologische Befunde:

-Bei allen 6 Patienten waren die Basalmembran-Ak der Nierenglomerula immunhistologisch einwandfrei nachzuweisen.

-Bei 2 Patienten konnten aus Nierenhomogenaten Immunglobuline mit Basalmembran-Ak-Aktivität eluiert werden.

-Von 3 untersuchten Seren wies nur eines Basalmembran-Ak-Aktivitätä auf.

-RF,ANF,ASL-Titer o.B.

Im untersuchten Zeitraum kam im ZKH Gauting kein Fall eines GPS vor.

7.0.0. IDIOPATHISCHE LUNGENHÄMOSIDEROSE (ILH)

7.1.0. Morphologisch mit dem schubweisen Verlauf der Lungenblutungen beim GPS,ist die Blutung bei der Idiopathischen Lungenhämosiderose zu vergleichen.Typisch für die Erkrankung ist ein Wechsel von Remissionen und Exazerbationen,man kann aber akute und chronische Verläufe unterscheiden.Die ILH wird nach dem Pathologen C e e l e n auch als Ceelen-Syndrom bezeichnet.(24).

7.2.0.

7.2.1. Ätiologie und Pathogenese:Über die Ursachen lassen sich nur Vermutungen anstellen.Oft geht dem ersten Schub allerdings ein uncharakteristischer Infekt voraus. (= t t o (110)).

7.2.2. Klinik:Die Patienten klagen über Müdigkeit,Dyspnoe, Husten,Hämoptysen.Diese reichen in ihrem Schweregrad von rostfarben tingiertem Sputum bis zu massivem Blutauswurf.Eine hypochrome Eisenmangelanämie begleitet den nicht kompensierbaren Blutverlust.Es stellt ein Paradoxon dar,daß ein Übermaß an Eisen in den Lungenmakrophagen für die Erythropoese nicht erreichbar ist. Die Röntgenaufnahmen der Lunge können über einen längeren Zeitraum unauffällig bleiben,entsprechen ansonsten denen beim GPS.

7.2.3. Histologisch findet sich Hämosiderin in Alveolarsepten und in Hämosiderophagen.(abgeschilferten Alveolarepithelien,die einen Teil des in den Alveolen liegenden Hämosiderins phagozytiert haben.(K r ü g e r (77)). Im Elektronenmikroskop erkennt man fokale Rupturen in der Kollagen einlagernden Basalmembran und hydropische Veränderungen der Pneumozyten.(S c h o e p p e (133)).

7.2.4. Therapie:Bei akuten Schüben werden heute vermehrt Steroide und Zytostatika eingesetzt,welche oft eine momentane Besserung erzielen.Ein Rückgang der Rezidivhäufigkeit konnte nicht nachgewiesen werden.(K r ü g e r (77)).

7.2.5. Verlauf und Prognose:Die durchschnittliche Überlebenszeit bewegt sich zwischen 2 und 3 Jahren.

Es erkranken häufig Kinder unter 16 Jahren;das mittlere Erkrankungsalter liegt laut M a c h a (86) bei 26 Jahren.Bei den Jüngeren sind mehr Mädchen,bei den Älteren mehr Männer betroffen.
Im ZKH Gauting wurden im behandelten Zeitraum 2 Patienten wegen einer ILH behandelt.
Ein Fall wird näher dargelegt.

7.2.6. Eigene Fallbeschreibung:

Patientin:Manuela K.(22.7.61) Arch.-Nr.: 109/76
Anamnese:Im Mai 1975 bemerkte die Schülerin erstmals Hämoptysen,die danach rezidivierend auftraten.Im April 1976 wurde das Mädchen ins ZKH zur Bronchoskopie überwiesen.
Status:Schwäche,Blässe,Kollapsneigung,erhöhte Temperatur.
Laborwerte: Hb 5,3 g%/Retikulozyten 32%/Leuko und Thrombos o.B./BSG 5,10/
nach 2 Flaschen Ery-Konzentrat Hb 9,5 g%.
Röntgen:Thorax ohne pathologischen Befund.
Bronchoskopie:Blutig tingierte Schleimstraße in der Trachea.Angetrocknete Blutreste an den Lappen-und Segmentostien.Aus einem Unterlappensegmentbronchus quillt Schleim mit frischerem Blut.Die Schleimhaut ist überall völlig reizlos.
Perbronchiale Lungenbiopsie:Lungengewebe mit unterschiedlich weiten Alveolen,die in ihren Lichtungen Gruppen von hämosiderinhaltigen Alveolarzellen aufweisen.Das Eisenpigment ist auch in den Alveolarsepten nachweisbar,so daß eine Lungenhämosiderose vorliegt.
Therapie:Eryfer,Reptilase,Vibramycin

Fräulein K. wurde in eine andere Klinik verlegt,von der keine Angaben über den weiteren Verlauf einzuholen waren.

8.0.0. FIBROSIERENDE LUNGENERKRANKUNGEN UNKLARER ÄTIOLOGIE

8.1.0. Bei einem großen Teil der fibrosierenden Lungenerkrankungen sucht man vergebens nach Ätiologie und Pathogenese. Setzt man den ganzen klinischen Diagnostikapparat ein, so findet man hier auffällig häufig Autoantikörper.

8.1.1. Lange Zeit glaubte man, daß nur körperfremde Substanzen als Antigene wirksam werden können. Heute weiß man, daß bei einer Reihe von Erkrankungen die körpereigene Toleranz gegen eine wirtseigene Materialkomponente "plötzlich" augehoben oder durchbrochen wird. Leider gibt es weder makroskopisch,noch mikroskopisch Strukturdetails, die eine Erkrankung als Autoaggressionskrankheit kennzeichnen.
(O t t o (110))

In den letzten Jahren wird sehr häufig und schnell der Verdacht geäußert, es könne sich bei unklaren Krankheitsbildern um Autoimmunkrankheiten handeln.

Dazu müssen nach rein immunologischen Kriterien folgende Voraussetzungen erfüllt sein:

- -Antikörper ragieren mit autologen Antigenen und haben einen toxischen Effekt
- -Im Tierversuch muß die gleiche Krankheit induzierbar sein
- -Die Erkrankung muß passiv (mit Serum oder Zellen) auf einen anderen Organismus übertragbar sein.

Im klinischen Sprachgebrauch wird schon von Autoimmunkrankheiten gesprochen, wenn folgende Parameter erfüllt sind:

- -Die Ätiologie der Erkrankung ist unbekannt
- -Es treten Autoantikörper auf
- -Die Erkrankung verläuft progredient und schubförmig

Allein vom Auftreten von Autoantikörpern auf einen aktiven immunologisch-entzündlichen Prozess schließen zu wollen,wäre sicher verfehlt. So kann man sie zum Beispiel häufig nach einem Herzinfarkt nachweisen, wo sie Abräumfunktionen erfüllen. Jedoch sind sie als Marker von immunpathologischen Prozessen unbestritten. Dafür spricht unter anderem das Auftreten von organspezifischen oder organunspezifischen Autoantikörpern bei klar definierten Krankheitsbildern (Beispiel: Lupus erythematodes, Immunthyreoiditis) (B e r g (9)).
Verwendet man die oben angesprochene "klinische Defenition" einer Autoimmunkrankheit, so fällt sicher ein Teil der "Fibrosierenden Lungenerkrankungen" unter diese Bezeichnung.

8.1.2. Die Immuntoleranz für körpereigene "Antigene" kann unter bestimmten Bedingungen durchbrochen werden oder verloren gehen. Es kommt zu Immunreaktionen zwischen Auto-Antigenen und korrespondierenden Auto-Antikörpern. Autoimmunphänomene können, wie bei einigen Krankheiten nachgewiesen, eine klinische Erkrankung auslösen oder deren Verlauf grundsätzlich prägen. Über die Ursachen herrscht weithin Unklarheit, jedoch sind zwei grundsätzlich verschiedene Entwicklungsmechanismen zu erkennen:

-Induktion von außen
-Mutation von Immunozyten

I. Induktion:

1. Auto-Antigene des eigenen Organismus, normal nicht in der Zirkulation und so nicht mit Ag-erkennenden Zellsystemen in Berührung, werden bei Kontakt mit dem Blutstrom als fremd erkannt und durch spezifische Auto-Antikörper abgewehrt. (z.B.Sperma-Antigen)

2. Virusbestandteile oder Teilprodukte von Bakterien werden als Haptene an Zelloberflächen angelagert, bilden so Antigene und lösen eine Ak-bildung aus, die dann zur Zellzerstörung führt.(in der Lunge gut vorstellbar!)
3. Bei partieller Ag-Gemeinschaft zwischen einem fremden Ag und körpereigenen Stoffen mit weitgehend gleicher chemischer Zusammensetzung, führt der gegen das (bakterielle) Ag gerichtete Antikörper zu einer Kreuzreaktion mit dem Gewebsantigen.
4. Nach einem Primärinfekt oder einer Entzündung können Substanzen im Gewebe entstehen, die physiologischerweise nicht auftreten und so wie ein fremdes Antigen wirken. Solche Immunvorgänge können für bestimmte Krankheitsverläufe von entscheidender Bedeutung sein. (Selbstentfremdetes Auto-Ag)

II. Mutation:

Man nimmt eine Mutation von Immunozyten an (endogen ausgelöst, durch Viren, Strahlen, chemische Substanzen) aus denen sich dann abnormale, verbotene Zellklone bilden. Diese Zellklone führen zur Bildung von Auto-Ak die körpereigenes Gewebe als fremd ansehen und bekämpfen. (Autoimmunhämolytische Anämien bei malignen Grunderkrankungen entstehen warscheinlich nach diesem Schema)

8.1.3. Wie oben bereits erwähnt, kennt man bisher kein für die Lunge spezifische Autoimmunerkrankung, wie zum Beispiel die Immunthyreoiditis Hashimoto für die Schilddrüse.

Folgende Argumente lassen aber eine Beteiligung von Autoimmunmechanismen als naheliegend erscheinen:

-ImLungengewebe spielen sich viele immunologische Vorgänge ab.
-Bei einer Reihe von ätiologisch unklaren Lungenerkrankungen wurden Autoantikörper gegen Lungengewebe nachgewiesen
-Oft geht das Auftreten von Auto-Antikörpern mit einem Krankheitsschub parallel
-Die Erkrankung schreitet fort, auch wenn die vermutete Ätiologie zu wirken aufgehört hat ("self-perpetuation")
-Immunsuppressive Therapie ist oft in der Lage, das Krankheitsgeschehen zumindestens aufzuhalten.

8.1.4. Im Folgenden will ich speziell auf die Gruppe der "Idiopathischen Lungenfibrosen (ILF)" eingehen. Besser wäre es von fibrosierenden Lungenerkrankungen unklarer Genese zu sprechen, was den oft aktiven Krankheitsstadien besser entspräche.

H a m m a n und R i c h (58),zitiert bei U e h l i n g e r (154) und v. W i c h e r t (172), beschrieben im Jahre 1944 vier Fälle von akuter respiratorischer Insuffizienz, die rasch zum Tode führte. Die Biopsie ergab eine diffuse intra-alveoläre Lungenfibrose.

Die pathologische Anatomie der Lungenfibrose war schon viel früher bekannt: Im Jahre 1897 bezeichnete R i n d f l e i s c h (120), zitiert bei W u r b s (182) eine Bindegewebsvermehrung des Lungengerüstes als "Cirrhosis cystica pulmonum".

S a n d o z (123) ,zitiert bei N o l t e (107) berichtet 1907 über den kurz aufeinanderfolgenden Tod zweier Zwillingsschwestern. Der pathologische Lungenbefund bei der Sektion ergab mit einer Honigwabenlunge das klassische Endstadium einer

Lungenfibrose. S a n d o z vermutete als auslösende Ursache eine kongenitale Syphillis.
Auch heute kann man, was Ätiologie und Pathogenese von Lungenfibrosen betrifft, oft nur Vermutungen anstellen.

8.1.5. In den Topf der ILF werden alle fibrosierenden Lungenerkrankungen geworfen, die sich nicht in eines der bisher ausgearbeiteten, unbefriedigenden Schemata einordnen lassen. Dazu gehören sicher neben Autoimmunreaktionen der Lunge auch:

- -als solche nicht erkannte "Exogen Allergische Alveolitiden"
  (z.B.Spätformen ohne Präzipitinnachweis)
- -Fibrosen als Ausdruck einer Lungenbeteiligung bei noch nicht erkannten Grundkrankheiten
  (z.B.Kollagenosen)
- -Reaktionen auf Noxen, die noch nicht "entlarvt" wurden. (z.B.Medikamente)

Während die "Exogen Allergischen Alveolitiden" eine pathogenetische Entität bilden, stellt die "Idiopathische Fibrosierende Alveolitis" nur ein morphologisch-pathologisches Reaktionsmuster dar. (v.W i c h e r t (172))

8.2.0. L i e b o w et.al.(81) beschrieben 1965 erstmals ein Krankheitsbild, das sich durch eine diskrete interstitielle Fibrose und ausgeprägte Desquamation von Pneumozyten in die Alveolen vom sogenannten Hamman-Rich-Syndrom unterschied. Bei seinen 18 Fällen imponierte ein verhältnismäßig gutartiger Verlauf auf eine prompte Antwort auf Steroidtherapie.

1969 beschrieben L i e b o w und C a r r i n g t o n (82) neben der
UIP :usual interstitial pneumonia
noch die Sonderformen:

- DIP Desquamative interstitielle Pneumonie
- LIP Lymphozytäre interstitielle Pneumonie
- GIP Riesenzellige (giant-cell) interstitielle Pneumonie

Auch S c a d d i n g und H i n s o n weisen auf morphologische Verschiedenheiten hin (106): Sie stellen Fälle mit deutlicher Fibrose und geringer Desquamation,-Fälle mit geringer Fibrose und deutlicher Desquamation gegenüber: "Die Dicke der Alveolarwand ist umgekehrt proportional dem alveolären Zellgehalt". Sie sahen aber keine wesentlichen Unterscheidungsmerkmale, die eine strikte Trennung rechtfertigen würden.

C a r r i n g t o n et al. (23) haben in jüngerer Zeit wieder ihre Meinung vertreten, daß es sich bei der DIP und derLIP um zwei verschiedene Erkrankungen handelt, mit verschiedener Entstehungsgeschichte und verschiedenem Verhalten auf Steroide.

Dagegen sprechen die Aussagen vieler anderer Autoren:
-Desquamative und murale Form sind keine verschiedenen Krankheitsbilder, sondern durch Übergänge verbunden und können sogar beim selben Patienten benachbart vorkommen. Vormutlichist die Desquamativpneumonie ein Frühstadium, bzw. ein Zwischenstadium auf dem Weg zur diffusen interstitiellen Lungenfibrose und als akut entzündliches Geschehen mit Kortikoiden besser zu behandeln. (N a g a y a (106), P a t c h e f s k y (113), T u b l e s (146),...)
-Wurde bei den Patienten keine bzw. eine geringe Fibrose bioptisch nachgewiesen, so waren durchschnittlich 16 Monate seit Beginn der Beschwerden vergangen. Patienten mit schwerden Fibrosen waren im Mittel erst 44 Monate nach Beschwerdebeginn zur Biopsie gekommen. (N a g a y a (106))

-Therapeutische Remissionen gab es in beiden Gruppen (S c a d d i n g (126), T u b l e s (146))
-Einige Patienten mit DIP zeigten trotz Kortikoidbehandlung schließlich eine starke Fibrose mit Übergang in eine Honigwabenlunge. (P a t c h e f s k y (113)
-Die DIP tritt auch als Begleiterscheinung neben anderen Lungenerkrankungen auf (z.B, beim Eosinophilen Granulom).(B e d r o s s i a n (8))

In die Thematik wird zusätzlich eine große Unsicherheit durch die Vielzahl der Bezeichnungen gebracht: "Interstitielle Fibrose"-"Lungengerüsterkrankung"-"Fibrosierende Alveolitis"-"Fibrosierende Inerstitielle Pneumonie"-"Fibrosierende Pneumonitis"-"Riesenzellpneumonie"-"Desquamativpneumonie"-"Hamman-Rich-Syndrom"-...

Folgende Einteilung bietet sich momentan an:

Überbegriff: Idiopathische Fibrosierende Alveolitis (IFA)
Frühform: Desquamativpneumonie
Spätform: Interstitielle Fibrose

Nur wenn die Erkrankung in wenigen Wochen oder Monaten verläuft, kann man sie als "Hamman-Rich-Syndrom" bezeichnen.
Die Fibrosen, die sich aus Gefäßentzündungen in der Lunge entwickeln, sind hierbei außer Acht gelassen.

8.3.0. Zur Erklärung des verschiedenen Verlaufs bei der IFA, bieten sich laut M l c z o c h (100) verschiedene Theorien an:

-Die Verschiedenheit des Krankheitsverlaufs ist durch verschiedene Erreger bedingt, die eine annähernd gleiche qualitative Reaktion bedingen.

-Es ist der gleiche Erreger verantwortlich, jedoch reagieren die einzelnen Organismen unterschiedlich darauf.

-Der Erreger spielt nur die Rolle eines Triggers. Auftreten und Verlauf der Erkrankung werden, unabhängig von der auslösenden Ursache, von einer wechselnden endogenen Krankheisbereitschaft geprägt.

-Ein exogener Faktor (z.B. ein Virus) induziert einen (auto) immunologischen Prozess, der in letzter Folge zur Fibrose führt. Der auslösende Faktor ist dabei nicht nur Trigger, sondern die konkrete krankheitsauslösende Ursache. Der Verlauf wird von den immunologischen Gegebenheiten geprägt.

Auch im Tierversuch konnten Lungenfibrosen durch protrahierten Antigenanstoß erzeigt werden, wobei sich in der chronischen Phase die Fibrosierung, auch bei Antigenkarenz, bis zum totalen Organumbau fortsetzte. Es zeigte sich klinisch und morphologisch eine große Ähnlichkeit zur IFA beim Menschen! (M o r g e n r o t h (103))

8.4.0.

8.4.1. Ätiologie:Unbekannt.Vielleicht besteht eine genetische Prädisposition.Familiäre Häufungen der IFA wurden beschrieben und der Verdacht auf einen autosomal rezessiven Erbgang gestellt.
G a e n s l e r (41) zog eine virale Ätiologie in Betracht.Diese wurde unter anderem von T u b l e s (146)) wieder verworfen,der elektronenmikroskopisch in keiner Zellpopulation des betroffenen Lungenparenchyms Viruspartikel fand.

8.4.2. Pathogenese:Es deuten viele Besonderheiten auf eine immunologische Pathogenese hin,die von manchen Autoren (u.a. S t a c k (141)) aber eher als Zusatzphänomene ohne pathogenetische Bedeutung gesehen werden.

-Im Mittel fanden sich bei den Erkrankten IgA und IgG signifikant erhöht,bei 7nauffälligem IgM.(M e y e r - S y d o w (93),T u b l e s (146)).Dies überrascht nicht, da IgA und IgG bei chronisch entzündlichen Krankheiten häufiger erhöht sind.(z.B. bei chronischer Hepatitis mit Übergang in Zirrhose).

-Nachweis von Rheumafaktoren.Dies gelang S t a c k (141) bei 13% von 62 an IFA erkrankten Patienten.
T o m a s i e.a. (146) zeigten eine Beziehung zwischen der IFA,der PCP und den Rheumafaktoren auf.Sie wiesen bei11 von 18 Patienten mit IFA positive RF nach. Von 14 Kranken mit PCP und hohen Titern RF hatten 9 eine fibrosierende Lungenerkrankung,während sie eine Lungenbeteiligung bei Patienten mit PCP und niedrigen Titern RF nicht nachweisen konnten.

-Nachweis von Antinukleären Faktoren(ANF).Dies gelang S t a c k (141) bei 30% von 62 Patienten mit IFA. Auch H o b b s und T u r n e r - W a r w i c k (zitiert bei M e i e r - S y d o w (93)),sowie N a g a y a (99) fanden bei der IFA auffällig häufig ANF.

-Nachweis von organunspezifischen Autoantikörpern durch v. W i c h e r t (173) und T u r n e r - W a r w i c k (148),(149).Dabei fiel T u r n e r - W a r w i c k eine Beziehung zwischen der IFA und chronisch aktiver Hepa-

titis auf.In 7 von 8 Fällen einer solchen Erkrankungskombination war ein paralleles Fort-oder Rückschreiten erkennbar.In allen Fällen gelang der Nachweis organunspezifischer Autoantikörper.Fünfmal zeigten sich ANF.

-Nachweis antimitochondrialer Ak.(M a a s (87)).

-Nachweis der Ablagerung von Komplement und Ag-Ak-Komplexen in den alveolären Kapillarwänden. (v W i c h e r t (173)).

-T u b l e s und T u r n e r - W a r w i c k (146),(151) wiesen im Lungeninterstitium Keimzentren bildende Ansammlungen von Lymphozyten nach.

-Insgesamt fanden T u r n e r - W a r w i c k und H a s l a m (150) bei ihren 100 Patienten mit IFA in über 60% autoimmunologische Phänomene.

All diese Beobachtungen und Erkenntnisse bedingen den dringenden Verdacht einer Beteiligung von autoimmunologischen Reaktionen an der Pathogenese eines Teils der "Idiopathisch Fibrosierenden Alveolitiden".

8.4.3. Histologie:Alveolen von kubischem metaplastischem Epithel ausgekleidet.Diffuse Infiltrationen aus Lymphozyten,Plasmazellen und Makrophagen (Histiozyten). Verbreiterung der Interalveolarsepten(Fibrin,hyaline Körper),desquamierte Pneumozyten in den Lumina.(Die Dicke der Alveolarwand ist umgekehrt proportional dem alveolären Zellgehalt).Keine Granulombildung.Lymphozytäre Infiltrate können die Form von hyperblastischen Lymphoidfollikeln annehmen.Regelmäßig wird auch eine Vermehrung der glatten Muskulatur angetroffen. Infiltrationsintensität und der vorherrschende Zelltyp (Histiozyten,Lymphozyten,Plasmazellen,Eosinophile-in dieser Reihenfolge)scheinen mit dem Progredienzgrad eine gerichtete Zuordnung zu haben.Bei den Fällen mit dem schnellsten Fortschreiten der Erkrankung fanden sich neben Lymphozyten und Plasmazellen auch Eosinophile. (H e a r d (60),H ö c h t (63),M e i e r (92), S c a d d i n g (126))

8.4.4. Klinik:Das Frühsymptom ist Reizhusten.Thoraxschmerzen, Belastungsdyspnoe,Belastungshypoxämie,Ruhetachykardie, ausgeprägte Belastungstachykardie,z.T. kompensatorische Polyglobulie,Gewichtsverlust,Zyanose,Trommelschlegelfinger,verschärftes Atemgeräusch.(M e i e r (92), U e h l i n g e r (154),W u r b s (182).
Das Röntgenbild zeigt in Frühstadien eine milchglasartige,weichfleckigere Verschattung,als bei einer fortgeschrittenen Fibrose.(M l c z o c h (100)).
Jedoch korreliert der Grad der Fibrose nicht mit den Röntgenveränderungen und dem Beschwerdebild der Patienten. Es gibt bioptisch nachgewiesene Fibrosen ohne Röntgenveränderungen bei beschwerdefreien Patienten und starke subjektive Beschwerden bei negativem Röntgenbefund.
S t a c k (141) berichtet über 8 Patienten,die an einer IFA verstarben,ohne deutliche Röntgenveränderungen der Lunge.Die Lungenfunktion (Restriktion) korreliert besser mit dem Grad der Fibrose.(M e i e r (92).Bei sehr rascher Progredienz kommt es nicht zur Ausbildung einer Honigwabenlunge.
Mehr über die Klinik der IFA in der Dissertationsarbeit von O e l z e r .: "Lungenfibrosen".

8.4.5. Therapie,Verlauf,Prognose:Mittel der ersten Wahl sind Kortikoide.Diese wirken v.a. gut bei desquamativen Prozessen,aber auch bei Fibrosen.S t a c k e.a.(140) berichten,daß 16% ihrer 62 Patienten sehr gut auf eine Behandlung mit Kortikosteroiden ansprachen.Von diesen 10 Patienten überlebten 7 fünf Jahre.Bei den restlichen Kranken betrug dei Fünfjahresüberlebensrate nur 20%. Überhaupt ein Ansprechen auf Steroide zeigten 52% der Frauen und nur 31% der Männer.
Die beste Prognose haben Frauen unter 50 Jahren.
T u b l e s e.a.(141) konnten bei ihren 26 Patienten keine Beziehung zwischen dem Grad der Fibrose und dem therapeutischen Resultat feststellen.Sie berichten von 3 Vollremissionen unter Prednison-Dauerbehandlung, darunter bei einem Patienten mit einer schweren,bioptisch gesicherten Fibrose.In den meisten Fällen verschlechterte sich das Befinden jedoch,wobei die Lang-

zeitprognose bei den fortgeschrittenen Fibrosen ungünstiger war.

Azathioprin(Imurek) wird bei Steroidversagern angewandt. Über Erfolge gibt es keine genauen Angaben.

Bei Mißerfolg von Kortikoiden und Azathioprin wird die Verabreichung von D-Penicillamin empfohlen,welches durch Blockade des sogenannten "cross-linking" weichere Fasern entstehen lassen soll,die über eine Zunahme der Dehnbarkeit der Lungen einen besseren Gasaustausch ermöglichen.(H ö c h t (63)).Wird das D-Penicillamin nicht vertragen,kann man einen Therapieversuch mit Kalium-Aminobenzoat unternehmen.

Betroffen sind v.a. Menschen im 4. und 5. Dezennium, jedoch wurden Erkrankungen auch schon bei Kindern und Greisen beschrieben.Das Durchschnittsalter liegt bei der "desquamativen Form" etwas niedriger.(M e i e r(92) U e h l i n g e r (154)).

Eine Geschlechtsbevorzugung hat sich nicht gezeigt. (S t a c k (141)).

Die Prognose ist schlecht.Die mittlere,durch eine große Breite auffallende Überlebenszeit beträgt 4 bis 5 Jahre.

Wichtig ist in jedem Fall ein frühes Erkennen und Behandeln der IFA,da die Langzeitprognose in der Frühform der Erkrankung unter Kortisonbehandlung deutlich besser ist,als bei den fortgeschrittenen Fibrosen.

8.4.6. Fibrosierende Lungenerkrankungen unbekannter Ätiologie im ZKH Gauting:

Im Zeitraum vom Januar 1973 bis Dezember 1976 wurden 69 Erkrankungen dieser Art gehoben,wobei sicher eine ganze Reihe Grenzfälle darunter sind.

1973: 19 Fälle
1974: 14 Fälle
1975: 14 Fälle
1976: 22 Fälle Gesamt: 69 Fälle

Bei einer Patientin war eine zunehmende Fibrosierung der Lungen schon seit dem ersten Lebensjahr bekannt.

Die meisten Patienten konsultierten den Arzt wegen länger bestehendem Reizhusten und zunehmender Belastungsdyspnoe.Bei allen wurde ein pathologischer Röntgenbefund der Lungen festgestellt,zu dessen Abklärung die Patienten ins ZKH Gauting überwiesen wurden.

-Röntgenbefunde des Thorax:Meist handelte es sich um eine streifig-retikuläre Zeichnungsvermehrung.
In 15 Fällen zeigten sich zusätzlich wabige Aufhellungen im Sinne einer fortgeschrittenen Fibrose.

In keinem der Fälle handelte es sich um einen nur auf eine Lunge beschränkten Prozess.
Bevorzugung der rechten Lunge: 9 Fälle
Bevorzugung der linken Lunge: 5 Fälle
Keine sichtbare Differenz: 54 Fälle

Zeichnungsvermehrung von kranial nach kaudal zunehmend in 31 Fällen.
Diffuse Verteilung in 24 Fällen
Bevorzugung der Ober-und Mittelfelder bei 9 Patienten
Bevorzugung der Mittelfelder (Schmetterlingsform)5 Fälle.

Zwischen der Bevorzugung einer Lunge und der Lokalisation der Zeichnungsvermehrung ergab sich kein Zusammenhang.

-Durchführung einer Lungenbiopsie: Perbronchiale Lungenbiopsie in 46 Fällen.Perbronchiale und offene Lungenbiopsie in 4 Fällen.Bei 19 Patienten wurde keine Lungenbiopsie durchgeführt.Hier genügten die Symptome und

andere diagnostische Maßnahmen(Lungenfunktion,Röntgen) um die Diagnose Lungenfibrose zu stellen.

-Durchführung der BSG:Bei allen 69 Patienten.
Mittelwert: 20,38 mm n.W.
Bei 15 Kranken fand sich die BSG im Normbereich,in 4 Fällen war sie exzessiv erhöht.

-Durchführung der Eiweiß-Elektrophorese:Bei 61 Patienten
Besonderes Augenmerk wurde auf die Alpha-II und Gamma-Globuline gelegt,die bei akut und chronisch entzündlichen Zuständen(besonders auch bei immunologischen Erkrankungen,wie den Kollagenosen) erhöht sind.
Alpha-II-Globuline:Werte zwischen 6 und 20 g%
Mittelwert 10,5 g%
Gamma-Globuline:Werte zwischen 9 und 37 g%
Mittelwert 23g%
Alpha-II-und Gamma-Globuline im Normbereich:15 Patienten
Alpha-II-und Gamma-Globuline erhöht: 41 Patienten
Alpha-II-Gl. erhöht,Gamma-Gl normal: 6 Patienten
Alpha-II-Gl. normal,Gamma-Gl.erhöht: 7 Patienten

Bestimmung der Immunglobuline:Bei 6 Patienten.
IgA,IgG,IgM im Normbereich: 1 Fall
IgA,IgM im Normbereich;IgG erhöht: 3 Fälle
IgG,IgM im Normbereich;IgA erhöht: 1 Fall
IgM im Normbereich,IgA,IgG erhöht: 1 Fall

-Nachweis des Latex-RF: versucht bei 23 Patienten.
Negativ in 20 Fällen.Positiv in 3 Fällen(13%).

-Bestimmung von Auto-Antikörpern:versucht bei 22 Pat..
In 11 Fällen (50%) fanden sich positive Ergebnisse.
Reaktion positiv:
-gegen Kerne (ANF):5 Fälle
-gegen Kerne und glatte Muskeln:1 Fall
-gegen Kerne und Magen-Mikrosomen:1 Fall
-gegen Kerne,Mitochondrien und Nieren-zytoplasma: 1 Fall
-gegen glatte Muskulatur: 2 Fälle
-gegen Gefäßendothel: 1 Fall
Nur bei einem Patienten fanden sich parallel ANF und RF positiv.

-Alters-und Geschlechtsverteilung:
30 Frauen im Alter zwischen 15 und 81 Jahren.
Mittelwert 54 Jahre.
39 Männer zwischen 2o und 72 Jahren
Mittelwert 49 Jahre.
Frauen:Bevorzugung des 6. und 7. Lebensjahrzehnts
Männer:Bevorzugung des 5.,6.und 7. Lebensjahrzehnts.

In der Folge werden einige Fälle von progredienten fibrosierenden Lungenerkrankungen beschrieben,auf die die klinische Definition Autoimmunkrankheit zutrifft.

8.4.7. Eigene Fallbeschreibungen:

Patientin:Charitas L.(13.4.03) Arch.Nr.:1141/73
Anamnese:Seit 1970 erkrankte Frau L. mehrmals mit den Symptomen Husten,Auswurf,Dyspnoe,Fieber.Im September 1973 Eiweisung ins ZKH wegen obiger Beschwerden,sowie Nachtschweiß und Inappetenz.
Status:Adipöse,dyspnoische Patientin mit peripherer Zyanose.Grobblasige Rasselgeräusche,Giemen und Brummen über den Lungenunterfeldern.Keine Gelenkdeformitäten.
Röntgen:In beiden Lungenunterfeldern erhebliche streifig-retikuläre Strukturvermehrung.Rechts stärker als links ausgeprägt.Rechtsverziehung des Herzens.Partielles Emphysem des linken Mittel- und Oberfeldes.Der Befund spricht für eine Lungenfibrose mit starker Schrumpfung. (siehe Abb.22)
Laborwerte:Alpha-II-Gl. 11 g%/Gamma-Gl. 25 g%/ BSG 95,120/RF +/CRP ++/organunspez.ANF +/sonstige Auto-Ak 0/.
Perbronchiale Lungenbiopsie:Erbrachte keinen verwertbaren Befund.
Behandlung:Mit Beginn einer Steroidbehandlung unter INH-Schutz rasche Besserung der Beschwerden und Absinken der BSG.Es wurde eine Kortison-Dauertherapie mit 20 mg Ultralan jeden 2. Tag verordnet.

Patientin:Erna S.(1.7.40) Arch.-Nr.:1753/74
Anamnese:1968 wurde bei der Patientin während einer Gravidität eine seropositive Lues festgestellt.Frau S. unterzog sich daraufhin einer Penicillinkur.Seit 1973 rezidivierende Bronchitiden mit graugelblichem Auswurf, sowie zunehmende Belastungsdyspnoe.Im September 1974 wzrde ein infiltrativer Prozess im linken Lungenunterfeld festgestellt.Die Kontrolle im Dezember1974 ergab eine Progredienz.Daraufhin Einlieferung ins ZKH.
Röntgen:(vom 1.1.75) Streifig diffuse,weichfleckige, konfluierende Verschattungen in beiden Unterfeldern, links stärker als rechts mit Pleurabeteiligung.Die Verdichtungen nehmen von kranial nach kaudal zu.
Laborwerte:BSG 9,24/Alpha-II-Gl. 9g%/Gamma-Gl. 22 g%/ ANF +/spez.Ak gegen Magenmikrosomen +/ RF nicht bestimmt.
Perbronchiale Lungenbiopsie:Alveolarwandungen verbreitert durch Proliferation des örtlichen Mesenchyms.Man erkennt wenige Lymphozyten und Eosinophile sowie eine feine Kollagenfaserbildung.Nur wenige abgeschilferte Alveolarphagozyten zu erkennen.Das perivaskuläre Gewebe ist zellarm und fibrös verbreitert.
Behandlung:Da die Patientin auf Entlassung drängte und sich trotz Zusage nicht wieder voegestellt hat,konnte keine Therapie eingeleitet werden.

Patient:Robert K. (22.12.46) Arch.-Nr.:13/76
Anamnese:Sinusitis und Rhinitis sicca seit 1974. Siebbein-Ausräumung 1975.Seit Januar 1975 zunehmende Belastungsdyspnoe und trockener Reizhusten.Deshalb 11/75 Aufnahme ins ZKH Gauting.
Status:Über den Lungenunterfeldern trockene Rasselgeräusche.Die Lungengrenzen sind kaum atemverschieblich.
Röntgen:Diffuse,beiseitige,bis weit in die Peripherie reichende streifig-grobretikuläre Strukturvermehrung, zum Teil mit Fleckschatten von nodulärer Größe.Hochstehende Zwerchfelle mit basalen pleuralen Adhärenzen. (siehe Abb.23)
Laborwerte:BSG 10,23/Alpha-II-Gl.10,2g%/Gamma-Gl.28,6g%/ IgG 2580/IgA,IgM im Normbereich/Asp.fum. ++/Cand.alb. +/

alle anderen Präzipitinreaktionen o.B./organunspezifische ak gegen Gefäßendothel +/sonst keine Auto-Ak nachweisbar.
Lungenfunktion:Deutliche restriktive Ventilationsstörung. Vitalkapazität 2000 ml (minus 63%);Soll 5150 ml.ESK und Residualvolumen im Normbereich.O_2-Sättigung leicht vermindert.
Perbronchiale Lungenbiopsie:Die Lungenstruktur ist vergröbert und z.T. schon feinwabig.Die Alveolarsepten sind verbreitert mit schütteren,stellenweise auch dichteren Rundzellindfiltraten.Im Originalpräparat erkennt man teilweise Plasmazellen und seltener auch Eosinophile.
Beurtrilung:Interstitielle Lungenfibrose mit Beteiligung eosinophiler Granulozyten. (siehe Abb.24).
Behandlung:Einmal wöchentlich eine Ampulle Synacthen depot. Inhalationen.
Brief des Hausarztes vom 4.4.77:Der subjektive und röntgenologische Befund haben sich weiter verschlechtert. Der Patient steht unter einer Steroid-Dauertherapie.

ZusammenfassungEs wurden 69 Erkrankungen unter der Überschrift"Idiopathische Lungenfibrose" näher beleuchtet. Von besonderem Interesse war,ob sich Anhaltspunkte dafür finden ließen,daß es sich hier um Autoimmunerkrankungen handelte.
Bei knapp 30% der Patienten wurde nach Auto-Ak gefahndet. Diese ließen sich in etwa 50% in niedrigen Titern nachweisen,was gut mit den Angaben in der Literatur korreliert.
Fast in allen Fällen wiesen klinische Befunde auf ein entzündliches Geschehen hin.
Wünschenswert wäre es,in Zukunft bei allen in Frage kommenden Patienten,nach immunologischen Besonderheiten zu suchen.

9.0.0. PANMYELOPATHIE UND LUNGENFIBROSE

9.1.0. Idiopathische Panmyelopathie:

Es handelt sich um eine Verminderung aller aus dem Knochenmark stammenden Blutzellen im peripheren Blut. (Erythrozytopenie,Thrombopenie,Agranulozytose).Eine Panzytopenie weisen neben der Panmyelopathie auch andere hämatologische Erkrankungen auf.(akute Leukosen, Retikulosen,...).(H a r t w i c h (59)).

Man unterscheidet angeborene und erworbene Panmyelopathien.

Erworbene Panmyelopathie: -primäre P.(idiopathisch)
-sekundäre P.(symptomatisch)

Der Anteil der idiopathischen Fälle wird in der Literatur mit etwa 50% angegeben.(G r o s s (51)).

Als pathogenetische Ursachen der idiopathischen Panmyelopathie werden gehäuft autoimmunologische Faktoren diskutiert.Panmyelopathien werden oft zusammen mit autoimmunologischen Prozessen angetroffen.(bei einigen Kollagenosen,v.a. beim LE; bei chronisch aggressiver Hepatitis).

Es werden hier auch Auto-Ak ohne eine Begleiterkrankung angetroffen.

Die Erkrankung verläuft progredient.

Damit sind bei der idiopathischen Panmyelopathie die klinischen Parameter erfüllt,um von einer Autoimmunkrankheit zu sprechen.

9.2.0. Eigene Fallbeschreibung:

Patient:Rita R. (6.8.39) Arch.-Nr.: 95/76

Anamnese:1959 wurde bei der Patientin erstmals eine Anämie festgestellt.Seit 1973 war die Diagnose Panmyelopathie bekannt.1974 Erythema nodosum an beiden Unterschenkeln;damals noch kein pathologischer Lungenbefund. Seit 1975 chronischer Husten mit wenig gräulichem Auswurf.Parallel dazu entwickelte sich eine ausgeprägte Belastungsdyspnoe und schließlich eine Ruhedyspnoe. Frau R. hatte keinen Appetit mehr,nahm in 2 Monaten 10 kg ab und wurde im März 1976 mit 44 kg Körpergewicht

bei einer Größe von 160 cm ins ZKH Gauting eingewiesen.
Laborwerte:BSG 84,115/leukos 3800/Hb 10,4 g%/
thrombos 8400/elpho 43,5,12,12,28/RF 0/Präzipit.0/
Virusserologie negativ/Ak gegen Gefäßendothel +/
Röntgen:Die normale Gefäßzeichnung ist überlagert durch beidseitige disseminierte kleifleckige,teils konfluierende Verschattungen.Unter Cortisontherapie trat keine Änderung ein.
Lungenfunktion:Vitalkapazität 900 ml(Soll 3300ml)
Abnahme um 73%.ESK im Normbereich.
Starke restriktive Ventilationseischränkung.
O_2-Spannung 58 mmHg(80-95)
O_2-Sättigung 90% (95-97%)
Perbronchiale Lungenbiopsie:"Herdförmige entzündliche Fibrose des Lungengewebes.
Die Patientin verstarb am 13.12.1976.
Eine Sektion wurde nicht durchgeführt.

Sowohl bei der Panmyelopathie,als auch bei der IFA kann man den Verdacht auf eine autoimmunologische Pathogenese stellen.Über den Zusammenhang der beiden Erkrankungen lassen sich nur Vermutungen äußern. Autoimmunologische Prozesse in Lunge und Knochenmark führen zum beschriebenen Krankheitsbild,-oder die Lungenerkrankung ist die Folge der,aus der Knochenmarkserkrankung resultierenden,Abwehrschwäche.

10.0.0. RASTER: IMMUNOPATHIEN UND LUNGE

Dieses unvollständige Raster soll stichwortartig Wichtiges zusammenfassen, was vorher schon im ausführlichen Text angesprochen wurde.

ERKRANKUNG:	Exogen Allergische Alveolitis	Sklerodermie
ALTER/HÄUFIGKEIT/ GESCHLECHTSVERTEILUNG:	je nach Exposition/ 1 pro 20000 Personen/ keine Bevorzugung	3.bis 5. Lebensjahrzehnt/1 pro 100.000/männl. zu weibl. wie 1:3
ORGANBEFALL:	Lunge	Multisystemerkrankung
LUNGENBEFALL:	+	In 50 bis 90% / primärer Lungenbefall möglich
ÄTIOLOGIE:	Pilze, Enzyme, Proteine	unbekannt
PATHOGENESE:	"Typ-III-Reaktion"	"Typ-III-Reaktion"
KLINIK:	akut:wie grippaler Infekt chronisch:Husten, Dyspnoe, Gewichtsabnahme	je nach Organbefall,Fieber,Raynaud-Symptome
CHARAKTERISTISCHE LABORBEFUNDE:	Präzipitinnachweis	Nachweis von ANF,RF in 30-50%
HISTOLOGIE:	"Typische" Granulombildung	diffuse Alveolarwandfibrose,Zysten Bronchiektasien
DIAGNOSESTELLUNG:	Anamnese,Präzipitine, Histologie	Histologie (Haut)

RASTER: IMMUNOPATHIEN UND LUNGE

ERKRANKUNG:	Lupus erythematodes disseminatus	Rheumatoide Arthritis
ALTER/HÄUFIGKEIT/ GESCHLECHTSVER-TEILUNG:	mittleres Lebensalter/ unbekannt/weibl.:männl. = 4:1/	4.-5.Lebensjahrzehnt/ 2% der Bevölkerung/ weibl.: männl.= 3:1
ORGANBEFALL:	Multisystemerkrankung Haut fast obligat	Multisystemerkrankung Gelenke!
LUNGENBEFALL:	häufig Pleuritis exsudativa,seltener Infiltrate und Fibrosen	Pleuraergüsse, Rheumaknoten, in 2 % fibrosierende Alveolitiden
ÄTIOLOGIE:	Viren?/in 64% hohe Ak-Titer gegen Epstein-Barr-Virus	genetische Prädisposition, exogene Faktoren
PATHOGENESE:	"Typ-III-Reaktion"	"Typ-III- und IV" große Immunkomplexe (Ag-Ak-RF)
KLINIK:	je nach Organbefall Fieber, Krankheitsgefühl,...	arthritische Beschwerden Weichteilschwellung,...
CHARAKTERISTISCHE LABORBEFUNDE:	LE-Zellen,LE-Faktor, RF, ANF,Leukopenie	RF (nicht obligat),ANF, LE-Zellen in etwa 16%
HISTOLOGIE:	perivasculäre,fibrinoide Entzündung kleiner Arterien und Arteriolen	in der Lunge interstitielle Fibrose, Rheumaknoten, Kavernen
DIAGNOSESTELLUNG:	Laborbefunde,Biopsie (der Haut)	Gelenkveränderungen, Röntgen,Histologie,...

RASTER: IMMUNOPATHIEN UND LUNGE

ERKRANKUNG:	Polymyositis, Dermatomyositis	Sjögren-Syndrom
ALTER/HÄUFIGKEIT/ GESCHLECHTSVERTEILUNG:	2 Altersgipfel,s.o./ 1 pro 200.000/ weibl.: männl.=2:1	Frauen im Klimakterium/ unbekannt/Frauen bevorzugt
ORGANBEFALL:	Multisystemerkrankung Haut und Muskulatur fast obligat beteiligt	apokrine Drüsen, in über 50 % mit RA kombiniert
LUNGENBEFALL:	sehr selten	in etwa 9 % Pneumonien, interstitielle Fibrosen
ÄTIOLOGIE:	Malignome,?	unbekannt
PATHOGENESE:	"Typ-III und IV"	vor allem "Typ-IV"
KLINIK:	Muskelschmerzen und -schwäche,violettes Erythem	RA oder Kollagenose, Xerophthalmie, Xerostomie
CHARAKTERISTISCHE LABORBEFUNDE:	Erhöhung der CPK	Panzytopenie,RF und ANF häufig positiv
HISTOLOGIE:	Vaskulitis mit perivaskulären Infiltraten,Alveolarwandfibrose	interstitielle Fibrose mit lymphozytären Infiltraten
DIAGNOSESTELLUNG:	Klinik,CPK,Elektromyogramm, Muskelbiopsie	Klinik,Ak gegen Zytoplasma-Ag von Speicheldrüsen

RASTER: IMMUNOPATHIEN UND LUNGE

ERKRANKUNG:	Panarteriitis nodosa	Wegenersche Granulomatose
ALTER/HÄUFIGKEIT/ GESCHLECHTSVERTEILUNG.	mittleres Lebensalter/ unbekannt/ männl.:weibl.=3:1	in jedem Alter/unbekannt/ keine Geschlechtsbevorzugung
ORGANBEFALL:	Multisystemerkrankung bevorzugt Abdominalorgane,Niere,Herz	obere Luftwege,Lunge, und Niere;Generalisierung möglich
LUNGENBEFALL:	in etwa 30% (dann kleine Arterien bevorzugt)	fast obligat
ÄTIOLOGIE:	häufig positives Au-Ag Amphetamin?	unbekannt
PATHOGENESE:	"Typ-III-Reaktion"	"Typ-IV-und III"
KLINIK:	Schmerzen in den betroffenen Gefäßgebieten,Fieber, ...	Fieber,Dyspnoe,Husten, Hämoptoe, Hämaturie, Proteinurie.
CHARAKTERISTISCHE LABORBEFUNDE:	fast nie immunologische Abnormitäten im Blut,u.U.Eosinophilie	allgemein-entzündliche Befunde
HISTOLOGIE:	entzündete Arterien, Granulome, Aneurysmen, Thrombosen,Rupturen	Entzündung mittelgroßer Arterien und Venen, zerfallende Granulome
DIAGNOSESTELLUNG:	Biopsie, Angiographie der abdominalen Gefäße	Klinik("pulmo-renales Syndrom"), Biopsie

RASTER: IMMUNOPATHIEN UND LUNGE

ERKRANKUNG:	Allergische Granulomatose	Goodpasture-Syndrom
ALTER/HÄUFIGKEIT/ GESCHLECHTSVERTEILUNG:	unbekannt/sehr selten/ unbekannt	jüngere Männer/ sehr selten/Männer
ORGANBEFALL:	bevorzugt Lunge,Herz, Haut,Nervensystem	Lungen und Nieren
LUNGENBEFALL:	fast obligat	obligat
ÄTIOLOGIE:	unbekannt	genetische Disposition? als Auslöser verdächtigt: Viren, Lacke, Lösungsmittel
PATHOGENESE:	"Typ-III-und IV"	"Typ-II-Reaktion" (Basalmembran-Ak)
KLINIK:	Trias:Asthma,Eosinophilie,Herzdekompensation	Dyspnoe,Husten,Hämoptoe, Hämaturie,Proteinurie, Fieber,...
CHARAKTERISTISCHE LABORBEFUNDE:	hochgradige Eosinophilie	Anaemie,Basalmembran--Ak-Aktivität im Serum
HISTOLOGIE:	Vaskulitis, mittelgroßer und kleiner Gefäße, Granulome	Angiitis der Lungenkapillaren,Glomerulonephritis
DIAGNOSESTELLUNG:	Klinik (klassische Trias) Biopsie	Klinik, Biopsie

RASTER: IMMUNOPATHIEN UND LUNGE

ERKRANKUNG:	Akute Lungenhämosiderose
ALTER/HÄUFIGKEIT/ GESCHLECHTSVER-TEILUNG:	mittleres Erkrankungsalter: 26 Jahre/ unbekannt/häufig junge Mädchen
ORGANBEFALL:	nur die Lungen
LUNGENBEFALL:	obligat
ÄTIOLOGIE:	unbekannt oft geht ein Infekt voraus
PATHOGENESE:	"Typ-II-Reaktion" (?)
KLINIK:	Dyspnoe,Husten,Hämoptoe, Fieber,Schwäche
CHARAKTERISTISCHE LABORBEFUNDE:	Eisenmangelanaemie
HISTOLOGIE:	Hämosiderin in Alveolar- zellen und -septen
DIAGNOSESTELLUNG:	Klinik,Biopsie

11.0.0. SCHLUSSBETRACHTUNG

Das Thema "Immunopathien und Lunge" wurde mit dem Zusatz "einige" eingeschränkt, weil es eine Vielzahl von Erkrankungen gibt, die im Verdacht stehen, (auto)-immunologisch bedingt zu sein und heute niemand weiß, wo die Grenzen zu ziehen sind.

Im Einzelfall den Nachweis einer immunologischen Pathogenese zu führen ist schwierig, meist läßt sich nur ein dringender Verdacht erheben. So erfaßt die in dieser Arbeit getroffene Auswahl sicher nicht alle Immunkrankheiten mit Beteiligung der Lunge.

Bei den Immunopathien handelt es sich überwiegend um seltene Krankheiten, die sich an verschiedenen Organen in wechselnder Kombination und Ausprägung manifestieren. Die Lungenveränderungen können im Vordergrund stehen oder nur eine unwesentliche Krankheitsmanifestation darstellen.
Die resultierenden Krankheitsbilder sind uneinheitlich und können bei der gleichen Grunderkrankung erheblich differieren.
Eine allgemeingültige Norm ist nicht zu bilden.

Verstärkt wird die bestehende Unsicherheit noch durch verwirrende Nomenklaturen. Es wäre der Sache dienlich, den zur Lungenfibrose führenden Prozess einfach als "fibrosierende Erkrankung" (Alveolitis oder Vaskulitis) zu bezeichnen und Ausdrücke wie zum Beispiel "Pneumonitis" nicht mehr zu verwenden.

Etwa 10 000 Kranke wurden in den vier Jahren von 1973 bis 1976 im ZKH Gauting handelt. Es handelte sich meist um Erkrankungen der Atemwege und der Lungen. Dabei gingen folgende Fälle in meine Arbeit ein:

-29 "Exogen allergische Alveolitiden"

-2 Lungenfibrosen durch Medikamentenabusus

-1 fibrosierende Lungenerkrankung bei Sklerodermie

-1 fibrosierende Lungenerkrankung bei Lupus erythematodes disseminatus

-2 fibrosierende Lungenerkrankungen bei Rheumatoider Arthritis

-2 Lungenbeteiligungen beim Sjögren-Syndrom

-2 Patienten mit Lungenbeteiligung bei Periarteriitis nodosa

-2 Patienten mit einer Wegenerschen Granulomatose

-2 Patienten mit einer Idiopathischen Lungenhämosiderose

-69 fibrosierende Lungenerkrankungen unbekannter Ätiologie

-1 Patient mit einer Panmyelopathie und einer fibrosierenden Lungenerkrankung.

Dies sind insgesamt 113 Patienten, bei denen der Nachweis oder der Verdacht auf eine immunologische Beteiligung am jeweiligen Krankheitsgeschehen erhoben wurde, was etwa 1% des Krankengutes ausmacht. Sieht man sich das oben ausgeführte Raster an, so wird einem besonders bewußt, daß man sich bei dem Thema "Immunopathien und Lunge" auf unsicherem Boden bewegt.

Über Alter, Erkrankungshäufigkeit und Geschlechtsverteilung gibt es kaum zuverlässige Zahlen. Von verschiedenen Autoren werden unterschiedliche, ja häufig sogar gegenteilige Angaben gemacht. Dies wundert nicht, denn eine fundierte Diagnose ist nur sehr schwer zu stellen. Die Ergebnisse verschiedener

Kliniken oder Zentren sind durch einen Mangel an standardisierten Untersuchungsmethoden oft nicht miteinander vergleichbar.

Auch Angaben über Organbefälle, hier der Lunge, sind untersuchungsabhängig und deshalb nicht vergleichbar. Die Indikation zu eingreifenden diagnostischen Maßnahmen hängt von der jeweiligen Objektbeschaffenheit, dem allgemeinen örtlichen Risiko, sowie von der Zielsetzung, ob mehr Wissenschaft oder praktische Information gewünscht wird, ab. Oft steht dem wissenschaftlichen- das Interesse des Erkrankten gegenüber, dem man zusätzliche Schmerzen und Belastungen ersparen möchte. Führt man eine Untersuchung durch, so hängt das Ergebnis von Güte und Genauigkeit der Ausführung und somit von der Erfahrung des Untersuchers ab. Auch etwas Glück gehört dazu, ob man z.B. bei einer peribronchialen Lungenbiopsie spezifisch verändertes Material erhält, oder zufällig in einen Rest gesunden Lungengewebes sticht.

Nicht belastende Untersuchungen, wie der serologische Nachweis von Immunphänomenen, sollten jedoch bei der Fragestellung nach einer Immunopathie grundsätzlich durchgeführt werden.

Schließlich hat noch das jeweilige Krankheitsstadium zur Zeit der diagnostischen Bemühungen Einfluß auf das Ergebnis. So manifestieren sich Multisystemerkrankungen an bestimmten Organen zu verschiedenen Zeitpunkten, manchmal auch nie. Andererseits kann der diagnostische Versuch eines bestimmten Nachweises auch zu spät erfolgen: So ist bei der "Farmerlunge" im Stadium der Lungenfibrose oft ein spezifischer Präzipitinnachweis nicht mehr möglich.

Die Ätiologie ist variabel, unsicher, es besteht der Verdacht auf zufällige Verknüpfungen. Der Nachweis der auslösenden Ursache läßt sich nur bei den exogen allergischen Alveolitiden und der Hypersensitivitätsangiitis führen. Bei allen anderen erwähnten Erkrankungen ist man auf Einzelbeobachtungen und somit auf Vermutungen angewiesen. Erschwerend erweist sich wiederum die geringe Anzahl der Erkrankungen und die Uneinheitlichkeit der durchgeführten Untersuchungen. Sicher gibt es auch pathologische Veränderungen durch eine Zweiterkrankung, die bei deren Nichterkennen der Ersterkrankung zugesprochen werden.

Die pathogenetischen Überlegungen basieren auf den postulierten Immunreaktionen I bis IV nach C o o m b s und G e l l (30). Diese beruhen selbst auf Hypothesen bzw. Denkmodellen und sind nur bedingt und vorläufig geeignet, immunologische Reaktionen zu beschreiben. Einige ausführlichere Überlegungen zu pathogenetischen Problemen finden sich bei den "Exogen Allergischen Alveolitiden".

Häufig sind die klinischen Bilder, selbst bei einheitlich gedachten Krankheitsgruppen, extrem variabel. Die Krankheitsbilder setzen sich aus vielen, sich gegenseitig überlappenden Kriterien zusammen. Besonders bei den "Kollagenosen" gibt es Mehrfacherkrankungen und Übergänge. So sieht man bei gleichen Patienten Kombinationen von LED und Sklerodermie, von Rheumatoider Arthritis und Periarteriitis nodosa, sowie von Dermatomyositis und Sklerodermie oder (und) Rheumatoider Arthritis. Meist läßt sich nicht eindeutig feststellen, ob es sich um verschiedene Erkrankungen, Übergänge oder ein starkes Hervortreten bestimmter Symptome handelt. Das klinische Bild

der Erkrankung richtet sich dann nach Organbefall, Ausprägung und subjektivem (Schmerz-)Empfinden des Erkrankten. Geht man auf die Klinik der Lungenveränderungen ein, so geben gerade sie in ihrer Vielfalt und Ausprägung oft Rätsel auf. Es gibt schwere Lungenfibrosen ohne röntgenologisches Substrat und umgekehrt ausgeprägte Röntgenveränderungen der Lungen, die bei völliger Beschwerdefreiheit der Patienten zufällig entdeckt werden. Man kann also keineswegs dem Röntgenbefund der Lungen eine entsprechende feingewebliche Veränderung zuordnen.

Die histologischen Befunde überlappen sich. Es gibt zwar für fast alle genannten Erkrankungen charakteristische feingewebliche Lungenveränderungen, die aber in ihrer typischen Ausprägung kaum einmal angetroffen werden. Man kann allein aus der Histologie nur in Ausnahmefällen die richtige Diagnose stellen. Dies ist noch am ehesten bei der "Farmerlunge" und der Hypersensitivitätsangiitis möglich.

An den obigen Ausführungen läßt sich erkennen, wie schwierig es ist eine Diagnose zu stellen, die ja an der Basis jeden ärztlichen Handelns steht, und die für die Richtlinien von Therapie und Prognose unerläßlich ist.

So wie der Begriff der Diagnose heute in der Medizin verwendet wird, kann er den Grad stärkerer oder schwächerer Wahrscheinlichkeit in sich bergen, ist also letzten Endes eine Differentialdiagnose. Sie setzt sich aus einer Vielzahl von Kriterien zusammen, von denen möglichst viele geprüft werden sollten. Ein Abwägen, Bewerten und Differenzieren der einzelnen Krankheitssymptome und Kriterien ist

erforderlich. Der Kliniker muß um die Bedeutung und Wertigkeit eines Symptomes wissen, muß wissen, ob es sich bei festgestellten Befunden um zufällige, assoziierte oder essentielle Bestandteile des als zutreffend vermuteten Sachverhaltes handelt.

Legt man sich schließlich auf eine Diagnose fest, so sagt dies nur wenig über den Individualfall aus, wenn nicht erläuternde, definierende Angaben hinzukommen. Jeder Mensch empfindet und schildert körperliche Veränderungen anders. Jede Erkrankung hat den Charakter der Einmaligkeit. Es bedarf zahlreicher Informationen um den Einzelfall zu charakterisieren.

Hinzu kommt, daß gerade bei den "Immunopathien" Abweichungen vom "klassischen Verlauf" eher die Regel sind.
Der Versuch, die beschriebenen Krankheiten in ein Schema zu pressen, käme zu früh, weil der zusammenfassende Überbau nur undeutlich erkennbar ist und vielfach auf Hypothesen beruht.

Es muß Aufgabe des Klinikers sein, die vielfältigen, verstreuten Facetten der Immunologie auf ein Fach und auf ein Organ (hier die Lunge) zu fokussieren, ohne das Wohl des Patienten aus dem Auge zu verlieren.

Die Beschäftigung mit den "Immunopathien" führt dem Arzt deutlich vor Augen, daß die "moderne Medizin" in gewissen Bereichen Gefahr läuft, sich im Unsicheren zu verlieren.

ANHANG:

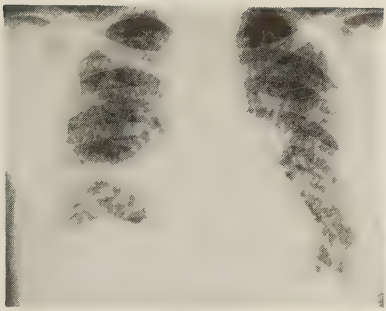


Abb.5:Thorax Martha E.

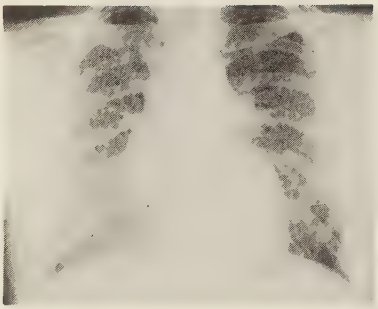


Abb.8:Thorax Karl-Heinz G.

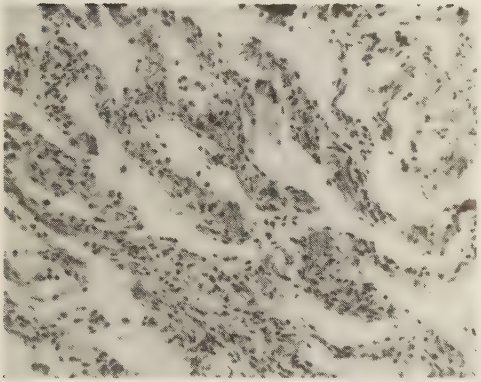


Abb.6:Perbronchiale Biopsie
Martha E.(v.Gieson 16-fach)

Abb.9:Thorax Babette B.

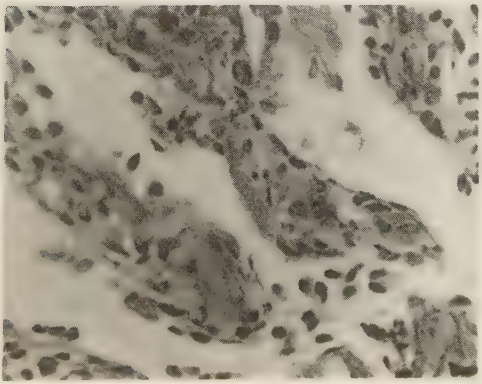


Abb.7:Perbronchiale Biopsie
Martha E.(v.Gieson 40-fach)

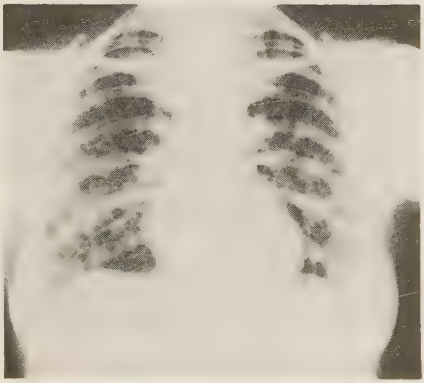


Abb.10:Thorax Helene G.

Abb.11:Thorax Edeltraut F.

Abb.12:Hände Edeltraut F.

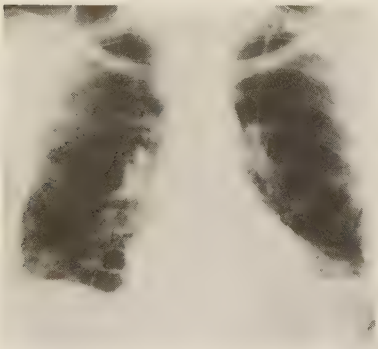


Abb.13:Thorax Anna H.

Abb.14:Thorax Philomena L.

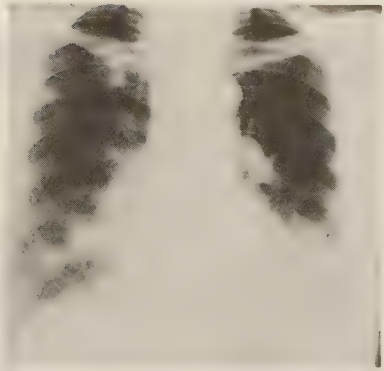


Abb.15:Thorax Maria H.

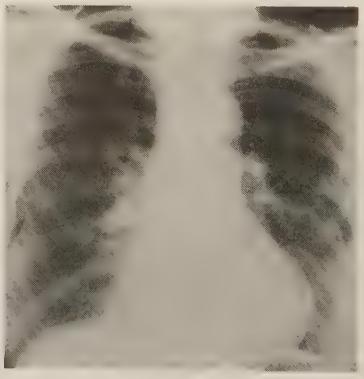


Abb.16:Thorax Maria H.

Abb.17:Thorax Helene K.

Abb.22:Thorax Charitas L.

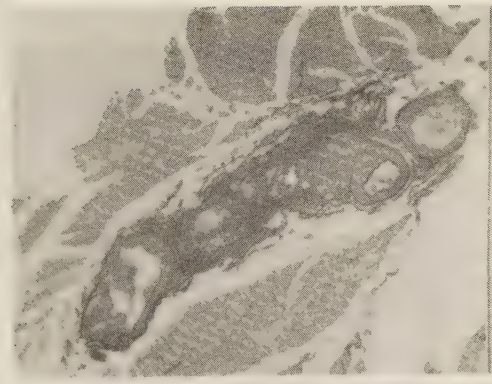


Abb.18:Muskelbiopsie Helene K.
(v. Gieson 2,5-fach)

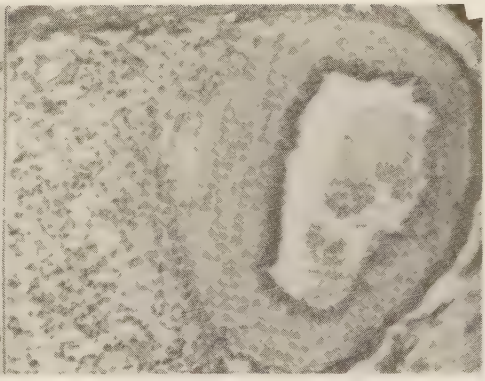


Abb.19:Muskelbiopsie
Helene K.
(v.Gieson 16-fach)

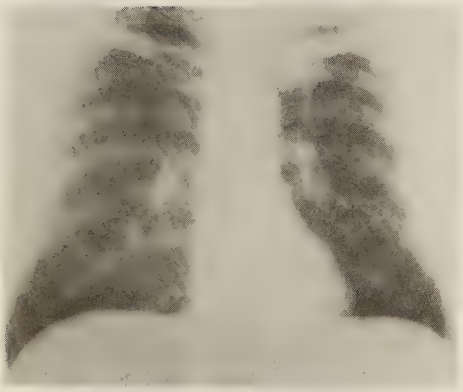


Abb.20:Thorax Rudolf T.

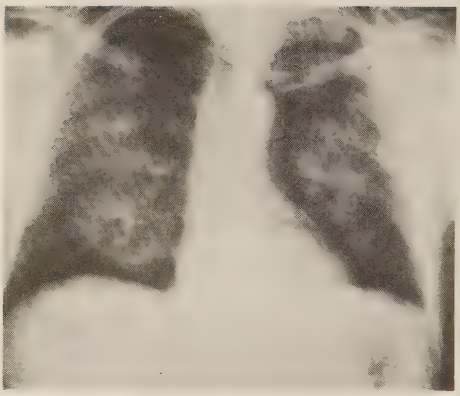


Abb.21:Thorax Rudolf T.

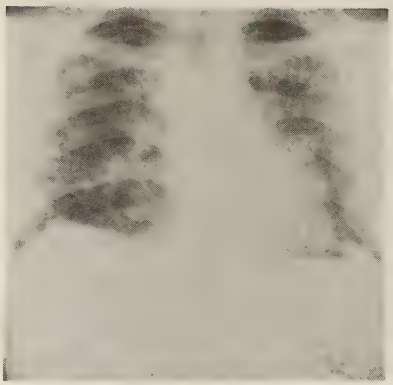


Abb.23:Thorax Robert K.

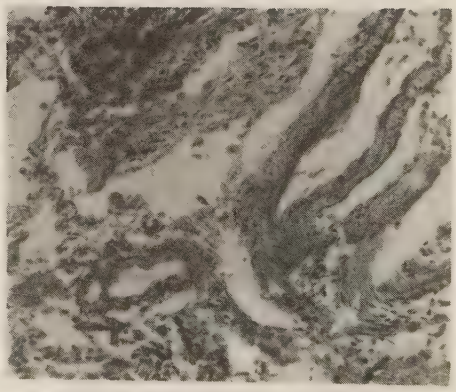


Abb.24:Perbronchiale Biopsie
Robert K.(v.Gieson 16-fach)

12.0.0. LITERATURVERZEICHNIS

(1) Alarcon-Segovia,D.,A.L.Brown:
Classification and etiologic aspects of
necrotizing angiitdes
Mayo Clin.Proc.39,205,(1964)

(2) Asamer,A.,G. Weiser,W.Stühlinger,P.Dittrich:
Klinik und Immunologie des Goodpasture-Syndroms
Dtsch.med.Wschr. 100,513 (1975)

(3) Asmundson,T.,K.H.Kilburn:
Mechanisms of respiratory tract clearance
In:M.J.Dulfano:Sputum,Thomas, Springfield,
Ill,107,(1973)

(4) Bandilla,K.:
Sklerodermie und Mischkollagenkrankheiten
Med.Welt 26,2258 (1975)

(5) Bardana,E.J.jr.,J.D.Gerber,S.Graig,F.D.Ciaciulli:
The general and specific immune response to
Pulmonary Aspergillosis
Am.Rev.of Resp.Dis.,112,799, (1975)

(6) Baumann, R.P.
Lungenvaskulitiden
Therapiewoche 26, 3670,(1976)

(7) Beck,D.,W.Siegenthaler:
Wegnersche Granulomatose
Dtsch.med.Wschr.92,111,(1967)

(8) Bedrossian,C.W.M.,C.Kuhn,M.A.Luna,R.H.Conklin,
C.R.B.Byrd,P.D.Kaplan:
Desquanmative interstitial pneumonia-like
reactions accompanying pulmonary lesions
Thorax 28,680 (1973)

(9) Berg,P.A.:
Theorien zur Entstehung von Autoimmunkrankheiten
Med.Klin. 68, 1205 (1973)

(10) Berrens,L.,C.L.H.Guikers,A.van Dijk:
The antigens in pigeon-breeder's disease and
their interaction with human complement
Ann.N.Y.Aciad.Sci. 221,153, (1974)

(11) Bertram,K.,P.Halberg:
A specific antibody against the epeithelium
of the salivary ducts in sera from patients
Acta allerg.19,458,(1964)

(12) Blaha,H., U.Dold:
Iatrogene Lungenveränderungen
Praxis der Pneumonologie 12, 118 (1973)

(13) Blaha,H.:
Das klinische Krankheitsbild der Asthmaformen
vom Allergietyp III
Therapiewoche 25,508 (1975)

(14) Blaha,H.:
Immunologie und Lunge
Vortrag in Grado,Italien, (1976)

(15) Blaha,H.,F.Cujnik,J.E.del Marmol:
Bioptische Verfahren zur Diagnose von diffusen
Lungenerkrankungen
Therapiewoche 26,3646, (1976)

(16) Bohrod,M.G.:
Periarteriitis nodosa like lesions in tuber-
culous meningitis
N.Y.State J.Med., 46,881, (1971)

(17) Lottcher,L..
Disseminated sarcoidosis with a marked granulomaous arteriitis
Arch.Pathol., 68,419 (1959)

(18) Brentjens,J.R.,D.W.O'Connell,J.B.Pawlowski,
K.C.Hsu,G.A.Andres:
Experimental immune complex disease of the lung
J.Exp.Med. 140,105, (1974)

(19) Brockelhurst,W.E.:
A slow reacting substance in anaphylaxis:SRS-A
Ciba Found.Symp.on Histamine,London, (1956)

(20) Bütikofer,E.,A.C.de Weck:
Hühnerzüchterlunge
Dtsch.med.Wschr. 94,2627,(1969)

(21) Caldwell,J.R.,D.E.Pearce,C.Spencer,R.Leder,
R.H.Waldmann:
Immunologic mechanism in hypersensitivity pneumonitis
J.Allergy clin.Immunol. 52,225, (1973)

(22) Carrington,C.B.,A.A.Liebow:
Limited form of aniitis and granulomatosis
of Wegenr's type
Am.J.Med. 41,497, (1966)

(23) Carrington,C.B.,E.A.Gaensler,D.E.Coutu,
M.X. Fitz Gerald,R.G.Gupta:
Usual and desquamative interstitial pneumonia
Chest 69,261,(1976)

(24) Ceelen,W.:
Die Kreislaufstörungen der Lungen
In: Handbuch der Speziellen Anatomie und
Histologie 3,20, Springer-Verlag,Berlin,(1931)

(25) Church,R.E.,A.R.P.Ellis:
Cystic pulmonary fibrosis in generalized scleroderma.Report of two cases
Lancet 66,392,(1950)

(26) Churg,J.,L.Strauss:
Allergic granulomatosis, allergic angiitis and periarteriitis nodosa
Amer.J.Path. 27,277, (1951)

(27) Churg,J.:
Allergic granulomatosis and granulomatous-vascular syndromes
Ann.Allergy 21,619, (1963)

(28) Cohen,S.G.,T.M.Sapp,D.L.Reese:
Homocytotropic antibody function in the mouse
J.Allergy clin.Immunol.54,263, (1974)

(29) Cohen,A.B.,W.M.Gold:
Defence mechanisms of the lungs
Ann.Rev.Physiol. 37,325, (1975)

(3o) Coombs,R.R.A.,P.G.H.Gell:
Classification of allergic reactions responsible of clinical hypersensitivity and disease
Clinical Aspects of Immunology.Blackwell, Oxford, (1963)

(31) Deicher,H.:
Klinische Immunpathologie interstitieller Lungenerkrankungen
In: Interstitielle Lungenerkrankungen-Lungenfibrosen, Tuberkulose-Bücherei, thieme Verlag, 29 (1974)

(32) Emanuel,D.A.,F.J.Wenzel:
Farmerlunge
Klin.Wschr.47,343, (9169)

(33) Emmrich,R.:
chronische Krankheiten des Bindegewebes
VEB Georg Thieme, Leipzig, (1961)

(34) Fahey,J.,E.Leonard,J.Churg,G.Godman:
Wegener's granulomatosis
Am.J.Med.17,168, (1954)

(35) Fassbinder,W.,W.Raitinger,E.Hügel,M.Koch,
P.Lange,H.Maluche,M.Schröder:
Konservative und operative Therapie des
Goodpasture-Syndroms
Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 79,703, (1973)

(36) Fauci,A.S.,S.M.Wolff:
Wegener's granulomatosis: Studies in
eighteen patients and a review of the literature
Medicine (Baltimore) 52,535, (1973)

(37) Fauci,A.S.:
Pulmonary Vasculitis
In:Immunologic and Infectious Reactions in the
Lung von C.M.Kirkpatrick und H.Y.Reynolds,
Marcel Dekker, Inc., New York,Basel,243,(1976)

(38) Fink,J.N., G.T.Hensley,J.J.Barboriak:
The animal model of hypersensitivity pneumonitis
J.Allergy clin.Immunol. 46,156,(1970)

(39) Fisk,A.A.:
Anaphylactoid reaction to nitrofurantoin
New Eng.J.Med. 256, 1054, (1957)

(40) Forschbach,G.:
Organische Staublunger
Internist 15,379, (1975)

(41) Gaensler,E.A.,A.M.Goff,C.M.Prowse:
Desquamative interstitial pneumonia
New Engl.J.Med. 274,113, (1966)

(42) Gedigk,P.,B.Helpap:
Entzündliche Erkrankungen unbekannter Ätiologie
In: Lehrbuch der Allg.Path. und Path. Anat.,
29. Auflage hrsg.von M.Eder,P.Gedigk,
Springer,Berlin, (1974)

(43) Gell,P.G.H.,R.R.A.Coombs:
Clinical aspects of immunology
Bläckwell,Oxford, (1975)

(44) Gergely,J.,H.H.Ott:
Immunglobuline und Immonopathien
Fischer Verlag, Stuttgart, (1975)

(45) Godman,G.C.,J.Churg:
Wegener's granulomatosis:Pathology and a review
of the literature
Arch.Pathol. 58,533, (1954)

(46) Götz,H.:
Bedeutung der Immunologie im Bereich der Atemwege
Atemwegs- und Lungenerkrankungen 2,69, (1975)

(47) Gonsior,E.,J.Meier-Sydow:
Immunologische Reaktionen bei Lungenerkrankungen
Atemwegs- und Lungenerkrankungen 2,63, (1975)

(48) Gonzalez-Crussi,F.,T.Hull,J.L.Grosfeld:
Idiopathic pulmonary Hemosiderosis:Evidence of
Capillary Basement Membrane Abnormalitiy
Am.Rev.of Resp.Dis.114,689,(1976)

(49) Goddpastures,E.W.:
The significance of certain pulmonary lesions
in relation to the etiology of influenza
Am.J.med.Sci. 158,863,(1919)

(50) Green,G.M.:
Defense of the lung
Am.Rev.of Resp.Dis. 102,691, (1970)

(51) Gross R.:
Das aplastische Syndrom
Internist 12,149,(1971)

(52) Günther,D.
Entwicklungsstufen der Immunglobulinklassen
Dtsch.med. Wschr.101,1733,(1976)

(53) Haas,W.,R.Münzenmaier,K.R.Loewe:
Beitrag zur Frage der Nitrofurantoin-induzierten
chronischen Lungenfibrose
Dtsch.med.Wschr.98,1867,(1973)

(54) de Haller,R.:
Zum Problem der Pathogenität: Aspergillen
und Candida
Prax.Pneumol. 31,539,(1977)

(55) Hamman,L.,A.R.Rich:
Acute diffuse interstitial fibrosis of the lungs
Bull.Johns Hopkins Hosp. 74,177, (1944)

(56) Hargreave,F.E.,J.Pepys,J.L.Longbottom,D.G.Wraith:
Bud breeder's (fancier's) lung
Lancet I,445,(1969)

(57) Hargreave,F.E.,J.Dolovich:
Immunologiy of Pulmonary Diease
In: Immunology in Medical Practice,W.B.Sauders
Company Ltd,

(58) Hartmann,F.,H.Deicher:
Bindegewebe
In:Klinische Pathophysiologie, von W.Siegenthaler,
Georg Thieme Verlag, 858, (1973)

(59) Hartwich,G.,H.-J.Schwabel:
Ätiologie und Pathogenese der Panmyelopathien
Med.Klin. 68,757, (1973)

(60) Heard,B.E.:
Pathologie einiger chronisch fibrosierender
Lungenerkrankungen
Internist, 15,346, (1974)

(61) Hensley,G.T.,J.C.Garancis,G.D.Cherail,J.N.Fink:
Lung biopsies of pigeon breeder's diesease
Arch.Path. 87,572, (1969)

(62) Hinson,K.F.W.:
Diffuse pulmonary fibrosis
Hum.Pathol.1, 275, (1970)

(63) Höcht,W.,G.Chrobak:
Die Pathogenese ist für die Therapie der Lungen-
fibrose ausschlaggebend
Ärztl. Praxis 47, 2333, (1974)

(64) Hutas,J.,L.Cerai,G.Böszörmenyi-Nagy,A.Grosz:
Atemfunktionsstörungen bei Sklerodermie
(progressive Systemsklerose)
Respiration (Basel) 30,141, (1973)

(65) Horn,R.G.,A.S.Fauci,A.S.Rosenthal,S.M.Wolff:
Renal biopsy pathology in Wegener's granulomatosis
Am.J.Pathol. 74,423, (1974)

(66) Humphrey,J.H.,R.G.White:
Immunologiy for students of medicine
Blackwell, Oxford, (1975)

(67) Ishizaka,K.,T.Ishizaka:
Identification of gamma-E-antibodies as a carrier of reagine activity
J.Immunol.99,1187, (1967)

(68) Israel,H.L.,P.Diamond:
Recurrent pulmonary infiltration and pleural efusion due to nitrofurantoin sensitivity
New Engl. J.Med. 266,1024, (1962)

(69) Israel,H.L.,A.S.Patchefsky:
Wegenr's granulomatosis of lung: Diagnosis and treatment
Ann.Intern.Med. 74,881, (1971)

(70) Kalden,J.R.:
Immunologische Untersuchungsmethoden zur Differntial-diagnose der Kollagenerkrankungen
Med. Welt 50,2242, (1975)

(71) Kaltreider,H.B.:
Expressions of Immune Mechanisms in The Lung
Am.Rev.of Resp.Dis. 113,347, (1976)

(72) Kay,A.B.,K.F.Austen:
The IgE mediated release of an eosinophil leucocyte chemotactic factor from human lung
J.Immunol. 107,899, (1971)

(73) Keller H.,H.L.U.Latschi:
Befeuchterfieber
Schweiz.med. Wschr. 102,865, (1972)

(74) Kemper,J.W.,A.H.Baggenstoss.C.H.Slocumb:
The relationship between therapy with cortisone to the incidence of vascular lesions in rheumatoid arthritis
Ann.Intern. Med. 46,881, (1971)

(75) Klemperer,P.,A.P.Pollak,G.Baehr:
Diffuse collagen disease: Acute disseminated lupus erythematodes and diffuse scleroderma
J.Amer.med.Ass. 119,331, (1942)

(76) Kirkpatrick,C.H.,H.Y.Reynolds:
Immunologic and Infectiozs reactions of the lung
Marcel Dekker,INC.,New York and Basel, (1976)

(77) Krüger, H.-E.:
Die idiopathische Lungenhämosiderose
Inauguraldissertation, (1976)

(78) Kussmaul,A.,R.Maier:
Über eine bisher nicht beschriebene eigentümliche Arterienerkrankung (Periarteriitis nodosa),die mit Morbus Brightii und rapid fortschreitender Muskellähmung einhergeht
Dtsch.Arch.klin.Med.14,484, (1966)

(79) Lasch,H.G.,K.Huth,D.L.Heene,G.Müller-Berghaus, M.H.Hörder,H.Janzarik,C.Mittermaier,W.Sandritter:
Die Klinik der Verbrauchskoagulopathie
Dtsch.med.Wschr.96,715, (1971)

(80) Lemmel,E.M.:
Systemischer Lupus erythematodes (SLE)
Med. Welt 50,2248, (1975)

(81) Liebow,A.A.,Steer,J.G.Billingsley:
Desquamative interstitial Pneumonia
Amer.J.Med. 39,369, (1965)

(82) Liebow,A.A.,C.D.Carrington:
The eosinophilic pneumonias
Medicine 48,251, (1969)

(83) Liebow,A.A.,C.B.Carrington,P.J.Friedman:
Lymphomatoid granulomatosis
Human Path. 4,457, (1972)

(84) Liebow,A.A.:
Pulmonary angeitis and granulomatosis
Amer.Rev.of Resp.Dis.108,1,(1973)

(85) Löffler,W.:
Zur Differentialdiagnose der Lungeninfiltrierungen.
Über flüchtige Succedaninfiltrate (mit Eosinophilie)
Beitrag klin.Tuberk. 79,368, (1932)

(86) Macha,H.-N. und H.J.Bungert
Lungenhämosiderose und Glomerulonephritis
(Kritische Anmerkungen zum Goodpasture-Syndrom)
Dtsch.Med.J.23, 147 (1972)

(87) Maas,D.,K.P.Merz,J.Hahn,H.Schubothe:
Ein Lupus erythematodes ähnliches Syndrom mit
antimitochondrialen Anteikörpern, Bericht
über 21 Fälle
Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med. 78, 895,(1972)

(88) Mackay,J.R.,F.Mc Farlane Burnet:
Autoimmune diseases.Pathogeneses,chemistry and
therapy
Charles C.Thomas, Springfield,III.,USA, (1963)

(89) Mackay,J.R.,B.Ritchie:
Diffuse fibrosing alveolitis with autoimmune
features
Thorax 20,200, (1965)

(90) Mc Combs,R.P.:
Diseases due to immunological reactions in the lungs
New Engl.J.Med. 286,1186 und 1245, (1972)

(91) Masson,P.L.,J.F.Heremanns.
Sputum Proteins
In: M.J.Dulfano: Sputum,Thomas,Springfield
I.11,412, (1973)

(92) Meier,U.,A.Perpuchoud,P.Dalquen,W.Zutter,H.Herzog:
Interstitielle Desquamativepneumonie
Dtsch.Med.Wschr.102,77, (1977)

(93) Meier-Sydow,J.,L.Behnken,G.Belzer,H.Best,U.Cegla,
R.Dierkesmann,E.Hügel,H.P.Lange,W.Mondorf,P.Röttger,
W.Schmidt,K.H.Schnabel,J.Wessling
Vergleichende klinische,röntgenologische,
bioptische, funktionsanalytische und serologische
Befunde bei idiopathischer Lungenfibrose
Pneumonol. 145, 254, (1971)

(94) Meier-Sydow,J.,M.Amthor,P.S.Mitrou,H.E.Riemann,
E.Vorbach:
Die pulmonalen Manifestationen der Kollagenosen
und der nekrotisierenden Angiitis
Prax.Pneumol. 31,452, (1977)

(95) Meister,P.,P.Weisweiler,H.v.Tuczek:
Riesenzellarteriitis
Med.Welt 26,775, (1975)

(96) Michel,F.B..
Die verschiedenen Abwehrmechanismen des Respi-
rationsstrakts
Therapiewoche 45,39, (1975)

(97) Misgeld, V.,H.-J.Bungert,W.Höfer:
Goodpasture-Syndrom: Immunofluoreszenzhistologische
Untersuchungen des Lungengewebes
Pneumonologie 153,235, (1976)

(98) Miczoch,F..
Autoimmunerkrankungen der Lunge
Pneumonol. 145, 216, (1971)

(99) Milczoch, F.:
Diffuse Elungenparenchymerkrankungen
Diagnostik 5,718, (1972)

(100) Milczoch, F..
Klinik und Verlauf der fibrosierenden Lungen-
erkrankungen
Therapiewoche 26,3663, (1976)

(101) Moore,V.L.,J.N.Fink,J.J.Barboriak,L.L.Ruff,
D.P.Schleueter:
Immunologic events in pigeon breeders disease
J.Allergy clin.Immunol. 53, 319, (1974)

(102) Morawetz, F.:
Die Lungenmanifestationen des Rheumatismus,
der Sklerodermie und der Dermatomyositis
Pneumonol. 145,244, (1971)

(103) Morgenroth, K.
Experimentelle Lungenfibrosen als immunologische
Spätreaktion
"Interstitielle Lungenerkrankung-Lungenfibrosen"
Georg Thieme, Stuttgart, 24, (1974)

(104) Müller,W.:
Die immunologischen Grundlagen der rheumatoiden
Arthritis
Der Rheumatismus, Band 42, Steinkopff-Verlag,
Darmstadt, (1974)

(105) De Muth,G.R.,N.A.Furstenberg,L.Dabich,C.J.D. Zarafonetis:
Pulmonary manifestations of progressive systemic sclerosis
Amer.J.Med.Sci. 255, 94, (1968)

(106) Nagaya,H.,H.O.Sieker:
Pathogenic mechanisms of interstitial pulmonary fibrosis in patients with a serum antinuclear factor: A histologic and clinical correlation
Amer.J.Med. 5251, (1972)

(107) Nolte,D.:
Immunkrankheiten der Lunge durch zirkuliernde Antikörper
Klin.Wschr. 52,366, (1974)

(108) Nolte,D.:
Fibrosierende Lungenerkrankungen
Therapiewoche, 26,3610, (1976)

(109) Opie,L.H.:
The pulmonary manifestations of generalized scleroderma
Dis.Chest 28,665, (1955)

(110) Otto,H.:
Morphologische Aspekte der Autoimmunkrankheiten der Lunge und Pleura
Pneumonol. 145, 211, (1971)

(111) Parish,W.E.:
Short term anaphylactic IgG antibodies in human sera
Lancet II, 591, (1970)

(112) Parish,W.E.:
A human heat-stable anaphylactic or anaphylactoid antibody which may participate in pulmonary disorders
In: Asthma, Academic Press, New York (1973)

(113) Patchefsky,A.S.,H.L.Israe,W.S.Hoch,Gloria Gordon
Desquamative interstitial pneumonia: Relationship to interstitial fibrosis
Thorax 28,630, (1973)

(114) Pearson,C.M.:
Polymyositis and related disorders
In: Disorders of Voluntary Muscle,ed.:
J.N.Walton,London, (1969)

(115) Pepys,J.:
Hypersensitivity diseases of the lungs due to fungi and organic dusts
Basel, New York. S.Karger, (1969)

(116) Pepys,J.:
Immunopathologiy of allergic lung disease
Clin.Allergy 3,1,(1973)

(117) Petersen,A.:
Über die organischen Staublungen unter besonderer Berücksichtigung der Farmerlunge
In:Interstitielle Lungenerkrankungen-Lungenfibrosen, Tuberkulose
Bücherei,Tieme Verlag, 45, (1974)

(118) Reed,C.E.,A.Sosman,R.A.Barbee:
Pigeon breeder's lung
J.Amer.Med.Ass. 193,261, (1965)

(119) Richerson,H.B.:
Acute phyersensitivitiy pneumonitis in
the guinea pig
J.Lab.clin.Med. 79,745, (1972)

(120) Rindfleich, G.E.:
Über Cirrhosis cystica pulmonis
Verhandl.d.Ges.dtsch.Ärzte und Naturforscher
69,22,2.Teil, (1897)

(121) Rose,G.A.:
Clinical features of periarteriitis nodosa
with lung involvement
Brit.J.Dis.Chest 51,113, (1957)

(122) Rosenow,E,C.,R.A.De Renee,D.E.Dines:
Chronic nitrofurantoin pulmonary reaction
New Eng.J.Med. 279, 1253, (1968)

(123) Sandoz,E..
Über zwei Fälle von fötaler Bronchiektasie
Ziegler's Beitrag path. Anat.41,495,(1907)

(124) Scadding, J.G.:
The lung in rheumatoid arthritis
Proc.Roy.Soc.Med.62,227, (1969)

(125) Scadding,J.G.:
Diffuse pulmonary alveolar fibrosis
Thorax 29,271, (1974)

(126) Scadding,J.G.,K.F.Hinson:
Diffuse fibrosing alveolitis, (diffuse inter-
stitial fibrosis of the lungs). Correlation
of histology at biopsy with prognosis
Thorax 22,297, (1967)

(127) Schachter,E.N.,F.O.Finkelstein,C.Bastl,G.J.
Walker-Smith:
Diagnostic Problems in Pulmonary-Renal Syndroms
Am.Rev.Resp.Dis.1,155,(1977)

(128) Schäfer,A.,V.Schulz,P.Höhn:
Akute nekrotisierende Angiitis mit eosinophiler
Myokarditis bei Asthma bronchiale
Dtsch.med.Wschr.100,367,(1975)

(129) Schilling,F.:
Entzündliche Gefäßveränderungen und rheumatische
Erkrankungen
Ärztl.Prax.24,3621, (1972)

(130) Schlueter,D.P.:
Response of the lung to inhaled antigens
Amer.J.Med.57,476,(1974)

(131) Schmidt,K.L.:
Rheumatoide Arthritis
Med.Welt 26,2250,(1975)

(132) Schnetz,E.:
Lungen- und Pleuraveränderungen beim systemisierten
Lupus erythematodes
Pneumonol.145,238, (1971)

(133) Schoeppe,W.:
Beziehungen zwischen Nephrologie und Pneumologie
Therapiewoche 26,8368, (1976)

(134) Schulz,A.:
Polymyositis
Med.Welt 26,2255, (1975)

(135) Schulz,G.:
Über Lungenveränderungen bei der progressiven diffusen Sklerodermie
z.Erkr.Atm. 137,175, (1972)

(135) Sennekamp,J.,R.Felix,I.Stroehmann:
Exogen allergische Alveolitis
Umweltmedizin 1,185, (1973)

(137) Sennekamp,J.:
Lungenprozesse im Gefolge von Immunkomplex-reaktionen (Typ III)
Atemwegs- und Lungenerkrankh. 2,79,(1975)

(138) Siegenthaler,R.,C.Hedinger:
Massive Lungenhämosiderose bei Lupus erythematodes disseminatus
Schweiz.med.Wschr. 96,1323, (1966)

(139) Siegenthaler,W.,H.Leutenegger,G.Siegenthaler,T.Medici:
Lungenbeteiligung bei Kollagenkrankheiten
Verh. dtsch.Ges.inn.Med.81,381, (1957)

(140) Spector,W.G.,W.Heesom:
The production of granulomata by antigen-antibody complexes
J.Path. Bact. 98,31,(1969)

(141) Stack,B.H.R.,Y.F.J.Choo-Kang,B.E.Heard:
The prognosis of cryptogenic fibrosing alveolitis
Thorax 27,535, (1972)

(142) Staudt,R.-D.
Einige Fälle von Farmerlunge
Dissertation, (1971)

(143) Tada,T.,K.Ishizaka:
Distribution of gamma-E-forming cells
in lymphoid tissues of the human and monkey
J.Immunol.104,377,(1970)

(144) Taylor,G.:
Immunology in Medical Practice
W.B.Saunders Company Ltd., (1975)

(145) Tomasi,T.B.jr.,H.H.Fudenberg,N.Fruby:
Possible relationship of rheumatoid factor and
pulmonary disease
Am.J.Med. 39,405, (1962)

(146) Tubles,R.R.,S.P.Benjamin,N.E.Reich,
L.J.Mc Cormack,H.S.van Ordstrand:
Desquamative Interstitial Pneumonitis
Chest 72,159, (1977)

(147) Tushan,F.S.,Z.A.Zawadzki,C.L.Vassallo,E.D.Robin:
Serum IgA deficiency in aman with desquamative
interstitial pneumonia
Am.Rev.Resp.Dis.103,264, (1971)

(148) Turner-Warwick,M.,D.Doniach:
Auto-antibody studies in interstitial
pulmonary fibrosis
Br.Med.J.1,886, (1965)

(149) Turner-WArwick,M.:
Fibrosing alveolitis and chronic liver disease
Q.J.Med.37,133, (1968)

(150) Turner-Warwick,M.,P.Haslam:
Autoantibodies in some chronic fibrosing lung
diseases
Clin.Allergy 1,83, (1971)

(151) Turner-Warwick,M.:
Immunology of lower respiratory tract
Clin.Allergy,3,653, (1973)

(152) Turner-Warwick,M.:
Relations between clinical immunology and respiratory diseases:
Necrotizing angeitis with lung involvement
Therapiewoche 26,8358, (1976)

(153) Udwadia,F.E.:
Pulmonary eosinophila
Progr. Resp.Res.,7,

(154) Uehlinger,E.:
Die interstitielle Lungenfibrose
Therapiewoche 26,3614, (1976)

(155) Uthgenannt,H.:
Medikamentös und strahlenbedingte Lungenfibrosen
Therapiewoche 26,3690, (1976)

(156) Valchár,J.:
Die sogenannte dekapitierte Form der Wegenerschen Granulomatose
Prax.Pneumonol.30,568, (1976)

(157) Vaughan,S.C.,E.C.Rosenow,M.B.Divertic,
E.G.Harrison jr.:
Pulmonary Manifestations of Sjögren's Syndrom
Chest, 70,354, (1976)

(158) Villar,T.G.,R.Aviala,T.de Ananjo:
Pulmonary granulomatoses due to inhaled particles:
Personal experience and some immunological considerations
Clin.Allergy 3,217, (1973)

(159) Vorbach,E.U.
Die pulmonalen Manifestationen der Kollagenosen
Inaugural-Dissertation (1973)

(160) Vorländer,K.O.:
Autoimmunphänomene
In:Klinische Pathophysiologie, 3. Auflage,
von W.Siegenthaler,
Thieme Verlag, Stuttgart, (1975)

(161) Vorländer,K.O.:
Praxis der Immunologie
Thieme Verlag, Stuttgart, (1976)

(162) Wagner,A.:
Chronisch interstitielle Pneumonie mit Lungenfibrose durch Nitrofurantoin-Langzeittherapie
Med. Klin.66,52,(1971)

(163) Walker,W.C.,V.Wright.
Diffuse interstitial pulmonary fibrosis and rheumatoid arthritis
Ann.rheum.Dis.28,252, (1969)

(164) Wegener,F.:
Über generalisierte, septische Gefäßerkrankungen
Verh.Dtsch.Ges.Path. 29,202, (1936)

(165) Wegener,F.:
Über eine eigenartige rhinogene Granulomatose mit besonderer Beteiligung des Arteriensystems und der Nieren
Beitr.Path.Anat.102,36, (1939)

(166) Wegener,F.:
Die pneumogene allgemeine Granulomatose (PG)-
sogenannte Wegener'sche Granulomatose
Kaufmann-Staemmler:Lehrbuch der spez.path.
Anatomie.BandI/I,225, (1969)

(167) Weibel,E.R.:
Morphometry of the human lung
Springer-Verlag, Berlin Göttingen Heidelberg,(1963)

(168) Wellek,B.,W.Opferkuch:
Die klinische Bedeutung des Komplements
Dtsch.med.Wschr.98,2356, (1973)

(169) Wellhöner,H.:
Pharmakologie und Toxikologie
Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York,(1975)

(170) Wenzel,F.L.,D.E.Emanuel,R.L.Gray:
Immunofluorescent studies in patients with
farmer's lung
J.Allergie clin.Immunol. 48,224, (1971)

(171) Wettengel,R.:
Vogelhalterlunge-allergische Alveolitis und
Lungenfibrose durch Antigeninhalation
In:Interstitielle LUngenerkrankungen-
Lungenfibrosen,Tuberkulose
Bücherei, Thieme-Verlag, 26, (1974)

(172) von Wichert,P.,H.Morr,V.Still
Moderne Vorstellungen über die Ätiologie
und Pathogenese von Lungenfibrosen
Münch.Med.Wschr.115,1784, (1973)

(173) Von Wichert,P.,E.Hain,:
Alveolitiden und Lungenfibrosen
Internist 15,370, (1974)

(174) von Wichert,P.,H.Morr,H.Tachenzy:
Pathogenese und Diagnostik der allergischen
Alveolitiden
Therapiewoche 26,3655, (1976)

(175) Wick,G.:
Pneumoimmunologie, eine Übersicht
Prax.Pneumol. 31,546, (1977)

(176) Wiesmann,E.:
Medizinische Mikrobiologie
Thieme Verlag, 3. Auflage, (1974)

(177) Wilkie,B.,B.Pauli,M.Gygax:
Hypersensitivity pneumonitis: Experimental
production in guinea pigs with antigens of
micropolyspora faeni
Path.et.Microbiol. 39,393 (1973)

(178) Wilson,C.B.E.J.Dixon:
Antiglomerular basement membrane antibody-
induced glomerulonephritis
Kidney,Int.36,74, (1973)

(179) Wilson,C.B.,R.C.Smith:
Goodpasture's syndrome associated with influenza
-A2 virus infection
Ann.intern.Med. 76,91, (1972)

(180) Wöckel,W.,W.Meerbach:
Zum Problem der interstitiellen Pneumonien (Liebow)
Zbl.allg.Path. 115,131, (1972)

(181) Wolff,S.M.A.S.Fauci,R.G.Horn,D.C.Dale:
Wegener's granulomatosis
Ann.Intern.Med.81,513, (1974)

(182) Wurbs,W.:
Beitrag zur Klinik der diffusen interstitiellen
Lungenfibrose (diLF)
Z.Erkr.Atm.144,168, (1976)

(183) Zeek,P.M.,C.C.Smith,J.C.Weeter:
Studies on periarteriitis nodosa.The differ-
entiation between the vascular lesions of
periarteriitis nodosa and of hypersensitivity
Amer.J.Path. 24,889, (1948)

(184) Zeek,P.M.:
Periarteriitis nodosa.A critical review
Amer.J.clin.Path.22,777, (1952)

(185) Zeek,P.M.:
Periarteriitis nodosa and other forms of
necrotizing angiitis
New Engl.J.Med. 248,764, (1953)

Herrn Professor Dr. H. Blaha danke ich für die Überlassung der Dissertationsarbeit und für die freundliche Unterstützung während ihrer Enstehung.

Danken möchte ich auch Herrn Dr. Babic,der mir bei Auswahl und Anfertigung der mikroskopischen Bilder zur Seite stand.

Schließlich bin ich auch Fräulein Monika Decker für die Erstellung der Arbeit in dieser Form zu Dank verpflichtet.

LEBENSLAUF

Name: Karlheinz von Jan
geboren am 16.11.1950 in Gerstetten Kreis Heidenheim

Familienstand: ledig

Eltern: Karl-Heinrich Paul von Jan / Pensionär
Margot von Jan , geb. Woringer

Geschwister: Peter v. Jan geb. am 20.4.1948
Silke v. Jan geb. am 29.7.1958

Ausbildungsgang:

1957-1961 Besuch der Volksschule in Fürstenfeldbruck

1961-1970 Besuch des mathematisch-naturwissenschaftlichen Gymnasiums Fürstenfeldbruck

Abitur: 1970 am Gymnasium Fürstenfeldbruck

Bundeswehr: 1970-1972

Studium:

WS 72/73 und SS 73 Studium der Veterinärmedizin

Ab WS 73/74 Studium der Humanmedizin an der Ludwig Maximilians-Universität München

Ärztliche Vorprüfung: März 1975

1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung: März 1976

2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung: März 1978

3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung: Mai 1979